

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

NOCICEPTIVNÍ STIMULACE U NOVOROZENCŮ

Elektrická vodivost kůže – objektivní parametr hodnocení percepce bolesti u novorozenců

Disertační práce

MUDr. Jozef Macko

Pracoviště: Novorozenecké oddělení Perinatologického centra,

Krajská nemocnice Tomáše Bati a.s.

Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

Školitel: MUDr. Lumír Kantor, PhD

Vedoucí oborové rady: Prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Zlín 2013

Jméno a příjmení autora: MUDr. Jozef Macko

Název disertační práce: NOCICEPTIVNÍ STIMULACE U NOVOROZENCŮ

Elektrická vodivost kůže – objektivní parametr hodnocení percepce bolesti u novorozenců

Vědní obor: pediatrie

Pracoviště: Novorozenecké oddělení Perinatologického centra, Krajská nemocnice Tomáše

Bati a.s., Zlín

Školitel: prim. MUDr. Lumír Kantor, PhD.

Vedoucí oborové rady: Prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Rok obhajoby disertační práce: 2013

Souhrn:

Autor předkládá teoretické i praktické aspekty objektivizace percepce nociceptivních a bolestivých stimulů v novorozeneckém období obecně a u novorozenců různých gestačních kategorií. Dále předkládá rozbor problematiky fetální a neonatální bolesti a prezentuje výsledky vlastní práce, zaměřené na objektivizaci percepce bolestivých stimulů u novorozenců metodou měření elektrické vodivosti kůže.

Práce autora v průběhu studia:

- J.Macko: „Procedurální bolest novorozence – možnosti prevence a tišení“ Čes.-slov. Pediat., 2010, roč.65, č.10, s.584 – 591 - **publikováno**
- J.Macko a kol.: „Změny elektrické kožní vodivosti v důsledku bolestivého stimulu u novorozenců různých gestačních kategorií a srovnání se změnami vybraných

fyziologických parametrů“ Čes.-slov. Pediat., 2011, roč.66, č.6, s.363 – 371 –

publikováno

- J. Macko a kol.: Analgetický potenciál různých druhů cukerných roztoků v prevenci procedurální bolesti – Čes-slov Pediat 2013; 68 (4): 234-245 **publikováno**
- J. Macko: „Bolest a stres u neverbálních jedinců“ Postgraduální medicína, 2013, 15, 7(suppl. 2), s. 9–14 **publikováno**
- J. Macko et al. Skin electrical conductivity parameters as markers of pain in infants of different gestational age – **přijato k otištění** po recenzním řízení v Biomedical papers ISSN 1213-8118, eISSN 1804-7521, srpen 2013

Resume:

The author presents the theoretical and practical aspects of objectification of perception nociceptive and pain stimuli in general and in newborns of different gestational categories. The author presents also an analysis of the issue of fetal and neonatal pain and presents the results of their own work, focused on the objectification of perception of painful stimuli in newborns by measuring the electrical conductivity of the skin.

Klíčová slova:

bolest, nocicepce, gestační věk, plod, novorozenec, elektrická vodivost kůže, skórovací schéma, algosimetrie

Key words:

pain, nociception, gestational age, fetus, neonate, electrical skin conductance, scoring schema, algosimetry

Použité zkratky:

IASP - International Assotiation for Study of Pain – mezinárodní organizace pro studium bolesti

CNS – centrální nervový systém

NMDA – N-methyl D-aspartát

ACTH – adrenokortikotropní hormon

ADH – antidiuretický hormon

AMPA- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová kyselina

CGRP- calcitonin gene related peptide

COX – cyklooxygenáza

CRH – kortikotropin uvolňující hormon

PGD2 – prostaglandin D2

FDA – Food and Drug Administration

JCAHO - Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

HPA – hypotalamo-hypofyzární osa

NIDCAP - Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program

HRV – variabilita srdeční frekvence

SCR - skin conductance response

SCA - skin conductance algesimetry

AAP – American Academy of Pediatrics

JIRP – jednotka intenzivní a resuscitační péče

PODĚKOVÁNÍ

Je mou povinností a potěšením poděkovat všem, kteří se podíleli na závěrečné práci, kterou mám možnost předložit

prim. MUDr. Lumír Kantor, PhD – novorozenecké oddělení Fakultní nemocnice v Olomouci - za vedení práce, cenné připomínky a rady

ing. Petr Humpolíček, PhD – institut zdravotnických studií, Univerzita Tomáše Bati - za významnou pomoc při zpracování materiálů a pomoc při metodologii výzkumu

Mgr. Dagmar Moravčíková – Ústav porodní asistence, Institut zdravotnických studií Univerzity Tomáše Bati - za cennou a nezištnou pomoc při zpracování výsledků a koordinaci prací na výzkumu

Martina Kotíková – staniční sestra oddělení rooming-in novorozeneckého oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati - za pomoc při praktické realizaci výzkumu

kolegové, lékaři a sestry novorozeneckého oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati a.s. ve Zlíně - za pomoc a vytváření podmínek pro realizaci výzkumu na všech úsecích novorozeneckého oddělení KNTB ve Zlíně

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval sám a uvedl jsem veškerou použitou literaturu a jiné použité prameny.

Bibliografické odkazy a citace dokumentů uvedeny dle ČSN ISO 690 (01 0197) platné od 1. dubna 2011

Ve Zlíně dne 2.3. 2013

MUDr. Jozef Macko

Obsah :	str.
1. Úvod	
1.1. Definice bolesti, základní terminologie bolesti - bolest, allodynie, hyperalgie, analgie, neuralgie, neuropatie, nociceptor (nocisenzor), nociceptivní podnět.....	10
1.2. Historie – základní data historie.....	11
1.3. Genetika bolesti – genetický polymorfismus, geny bolesti.....	12
2. Anatomie a fyziologie bolesti	
2.1. Bolest a její komponenty - konceptuální model bolesti, akutní a chronická bolest.....	13
2.2. Nocicepce.....	14
2.3. Transdukce, transmise, modulace.....	15
2.3.1. Základní procesy nocicepce.....	15
2.3.2. Primární aferentní neurony.....	15
2.4. Primární nociceptivní neurony.....	16
2.5. Dráhy bolesti	15
2.6. Thalamus a jeho struktury, jádra thalamu.....	19
3. Bolest a stress	
3.1. Neuromodulátory a mediátory bolesti.....	20
3.2. Složky, typy, klasifikace bolesti.....	21
3.3. Akutní bolest, vegetativní známky, patofyziologické účinky akutní bolesti.....	23
4. Fetální bolest	
4.1. Úvod.....	25
4.2. Základní důvody pro výzkum a poznání fetální bolesti.....	26
4.3. Základní anatomické souvislosti intrauterinního vývoje percepce bolesti.....	27
5. Bolest a stress u preverbálních jedinců	

5.1. Historie.....	31
5.2. Vývoj problematiky neonatální bolesti po roce 2000.....	33
5.3. Akutní a chronická bolest	35
5.4. Bolest u předčasně narozených novorozenců.....	36
6. Analgezie procedurální bolesti	
6.1. Bolest – medicínský a etický rozměr.....	40
6.2. Základní charakteristika vybraných skupin analgeticky působících farmak.....	41
6.3. Důsledky bolesti u novorozenců a dětí.....	44
6.3.1. Bolest u nezralých novorozenců.....	45
6.3.2. Bolest v časných fázích vývoje jedince.....	47
6.3.3. Anatomický a neuroendokrinní substrát bolesti, intrauterinní vývoj.....	48
6.4. Procedurální bolest.....	49
6.4.1. Bolestivé procedury.....	49
6.4.2. Cukry v prevenci procedurální bolesti.....	49
7. Skórování bolesti, hodnotící škály	
7.1. Novorozenec – preverbální jedinec.....	52
7.2. Fyziologické parametry.....	53
7.3. Behaviorální indikátory.....	55
7.4. Biochemické a metabolické parametry bolesti.....	59
7.5. Přehled škál bolesti.....	59
8. NIDCAP	61
9. Návrh protokolu prevence procedurální bolesti	63
10. Elektrická vodivost kůže	66
11. Praktická část	68
11.1. Rozdíly v parametrech elektrické kožní vodivosti u dětí různých gestačních kategorií	

.....	68
11.2. Analgetický potenciál různých typů a koncentrací cukerných roztoků.....	68
12. Změny elektrické kožní vodivosti v důsledku bolestivého stimulu u novorozenců	
 různých gestačních kategorií a srovnání se změnami vybraných fyziologických	
 parametrů.....	69
12.1. Úvod.....	69
12.2. Cíle práce.....	72
12.3. Soubor pacientů.....	72
12.4. Metoda.....	73
12.4.1. Princip měření a přístrojové vybavení.....	73
12.4.2. Fyzikální princip.....	76
12.5. Charakteristika souboru.....	78
12.6. Metodika měření.....	79
12.7. Matematicko-statistické vyhodnocení.....	80
12.8. Výsledky.....	81
12.9. Diskuse.....	87
12.10. Závěr.....	89
12.11. Tabulky a grafy.....	91
13. Analgetický potenciál různých typů cukerných roztoků v prevenci procedurální	
 bolesti u zralých novorozenců.....	92
13.1. Úvod.....	92
13.2. Cíle práce.....	93
13.3. Soubor pacientů.....	94
13.4. Metoda.....	94
13.5. Metodika měření.....	96

13.6. Zaznamenávané parametry a matematicko-statistické vyhodnocení.....	97
13.7. Výsledky.....	98
13.8. Diskuze.....	103
13.9. Závěr.....	105
14. Závěry a doporučení.....	106
15. Přehled literatury.....	110
16. Příloha č.1 Informovaný souhlas pro rodiče dětí.....	122

1. ÚVOD

1.1. Definice bolesti, základní terminologie bolesti

International Association for Study of Pain (IASP, www.iasp-pain.org) definuje bolest jako nepříjemnou senzoricou či emocionální zkušenost, spojenou s okamžitým či potenciálním poškozením tkání či popisovanou na základě tohoto poškození a předpokládající předchozí zkušenost. Bolest je dle této definice subjektivně vnímaná a vyjádřená zkušenost. Tato definice není aplikovatelná na nonverbální a preverbální jedince (děti do 3 let věku) a proto je pro novorozence obtížně použitelná.

Allodynie označuje stav, kdy podnět, který za normálních okolností bolestivou odpověď nevyvolává, ji v daném případě vyvolá, jedinec reaguje bolestí či bolestivou odpovědí na normálně nebolestivý podnět.

Hyperalgezie vyjadřuje stav, kdy jedinec reaguje na bolestivý podnět nadměrně, neadekvátně intenzitě stimulu.

Analgezie popisuje situaci, kdy za normálních okolností bolestivý podnět není následován bolestivou reakcí či odpovědí.

Za neuralgii se označuje bolest, lokalizovaná do distribuční zóny daného nervu či nervového svazku.

Neuropatie je poté definována jako porucha funkce či patologická změna nervu, při postižení více nervů či svazků mluvíme o polyneuropatii.

Nocicepce je obecný pojem, značící situaci jakéhokoli poškození tkání, nociceptivní podnět může vyvolat bolest.

Nociceptor je receptor, citlivý na škodlivý či potenciálně škodlivý podnět, jako nociceptory chápeme struktury na volných zakončeních primárních aferentních neuronů, pojmem

nocisenzor rozumíme neurofyziologický význam nociceptoru (nociceptor chápán v biochemickém významu) [1].

1.2. Historie

Prakticky ve všech poznaných a poznatelných obdobích vývoje lidstva můžeme zachytit poznatky o bolesti, o eliminaci bolesti či snahy o bližší poznání bolesti, jejich mechanismů a zákonitostí. Důkazy o těchto snahách nalézáme již na papyrech starého Egypta, u Babyloňanů, v Talmudu, v materiálech ze starověké Číny. Bolest byla po dlouhá staletí chápána jako trest božstev (pain je odvozeno od slova poena – latinský výraz pro potrestání). Za centrum bolesti byl považován nejen mozek, ale i srdce či játra (Platon, Aristoteles), Hippokrates hlásal teorii čtyř šťáv, řídicích veškeré funkce organismu a bolest měla být výrazem nesouladu, nerovnováhy mezi nimi.

První zmínky o anatomii nervové soustavy pocházejí z dob starověkého Řecka a první podrobnější popis anatomie nervové soustavy vypracoval Galenos 200 let po Kristu.

V roce 1803 byl izolován morfin (Wilhelm Serturmer), v roce 1897 Felix Hoffmann syntetizoval kyselinu acetylosalicylovou.

Vlastní moderní vývoj a výzkum neurofyziologie bolesti byl pak zahájen ve 20. století, kdy se objevují i první škály bolesti (ve 30. letech na Cornellově Univerzitě v USA), intenzivní vývoj a výzkum mechanismů bolesti a především analgezie se realizoval v souvislosti s válečnými konflikty, kdy zejména na Harvard Medical School probíhal výzkum nocicepce, bolestivé stimulace a odpovědí na bolestivé podněty. V 60. letech pak W. Livingstone dokázal, že bolest je komplexní reakcí či odpovědí na podněty a je subjektivní povahy [2].

V roce 1985 pak byly objeveny endogenní opioidy (zprvu endorfiny a enkefaliny, později i dynomorfin a endomorfin – Hans Kosterlitz).

V roce 1973 byla založena Mezinárodní společnost pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain), která postupně nabývá na významu, má v roce 2011 55 národních členů (včetně ČR), řadu specializovaných sekcí (mimo jiné sekci pro dětskou bolest). Formuluje základní principy výzkumu a vývoje, týkající se bolesti a vydává časopis Pain [3].

1.3. Genetika bolesti

Variabilita interindividuální reakce na bolestivý podnět a intenzita bolestivého prožitku je částečně determinována faktory dědičnosti. Nicméně tuto skutečnost je poměrně obtížné prokázat v randomizovaných pracech vzhledem k významným intraindividuálním rozdílům v percepci bolesti. Většina informací v této oblasti vychází a je potvrzována experimentálními pracemi na zvířatech [4].

Byla potvrzena existence řady „genů bolesti“, především opioidní gen pro farmakokinetiku OPRM (μ opioid receptor gen), značný polymorfismus tohoto genu poté determinuje různé reakce homozygotů a heterozygotů na bolest. Označuje se jako A 118G. Mezi etniky existují rozdíly v alelických frekvencích tohoto genu [5].

Byly nalezeny další polymorfní geny se vztahem k bolesti a určující mimo jiné i rozdílnost pohlaví v reakci na bolest (MOR-1 gen, COMT gen atd.).

Studie genetického polymorfismu a experimentální modely genetiky bolesti jsou realizovány na laboratorních zvířatech. Tyto práce prokazují v různých situacích různou reaktivitu podle pohlaví zvířat, problematika je ale velmi komplexní a vyžaduje dalšího výzkumu.

Genetický polymorfismus ovlivňuje nejen percepci bolesti, ale zcela jistě má vliv i na reakci na podávaná analgetika a je otázkou blízké budoucnosti, kdy bude možno využít výsledky farmakogenetického výzkumu spolu s aspekty farmakodynamiky a farmakokinetiky k individualizaci prevence a terapie bolesti. [6]

2. ANATOMIE A FYZIOLOGIE BOLESTI

2.1. Bolest a její komponenty

První teorie bolesti byla formulována v 16. století (Rene Descartes). Po dlouhou dobu byla bolest nazírána jako subjektivní příznak, přičemž intenzita bolesti je úměrná velikosti noxy a rozsahu tkáňového poškození, který způsobila. Tento zjednodušený pohled nedovolil vysvětlit bolest, existující i bez přímého poškození tkáně, stejně jako rozdílnou intenzitu bolesti u jednotlivců se stejným rozsahem poškození tkáně.

Další výzkum, především v 70. a 80 letech minulého století, poté identifikoval dvě odlišné formy bolesti, podmíněné různými patofyziologickými mechanismy – akutní bolest (koncept fight or flight, tedy jednoduché vegetativní reakce v rámci stresové odpovědi – bolest je klinickým symptomem, podmíněným základním onemocněním) a bolest dlouhodobou, chronickou, u které se tyto mechanismy neuplatňují a dochází k habituaci vegetativních změn.

V roce 1982 vytvořil Loeser tzv. konceptuální model bolesti, který integruje 4 komponenty bolesti a tento model je v zásadě platný i dnes a to ve všech věkových skupinách. [7]

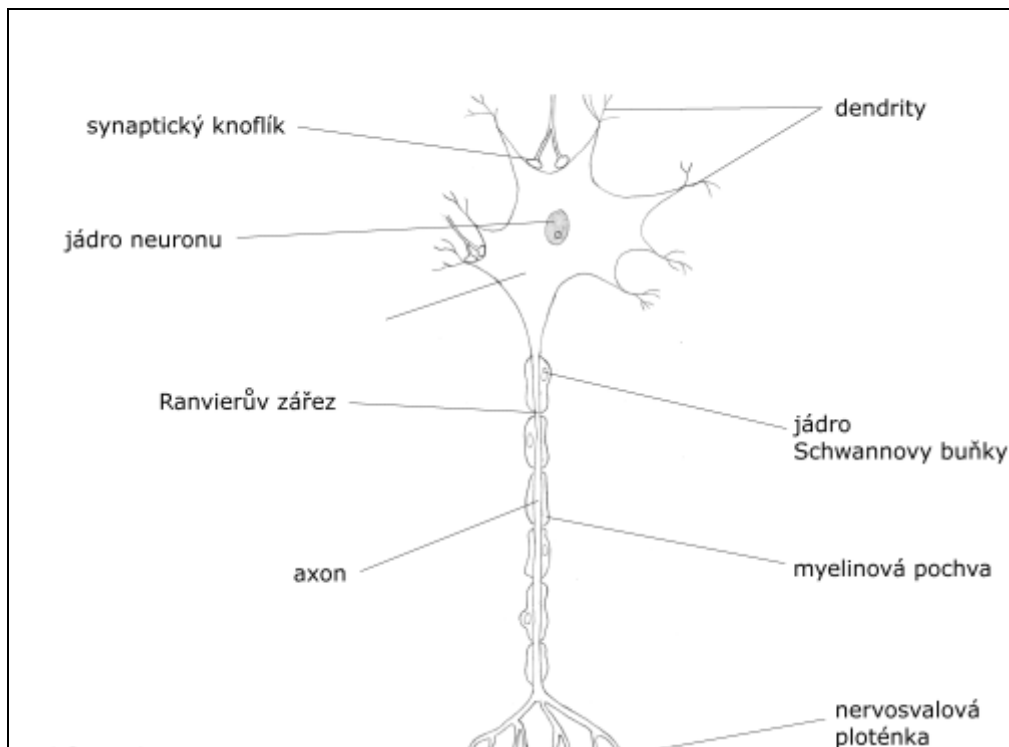
4. Bolestivé chování	= behaviorální složka
3. Utrpení (suffering)	= afektivní složka
2. Bolest (pain)	= sensorická složka
1. Nocicepce	= somatická složka

Tabulka 1. Konceptuální model bolesti (Loeser J.D, Melzack R.: Concepts of Pain, New York Raven Press 1982, 145- 148)

Jistou pochybnost tato teorie vyvolává při diskusích o problematice fetální bolesti, neboť někteří autoři (Derbyshire, UK) zpochybňují senzoryckou komponentu bolesti u plodů a tím i možnost percepce nociceptivních stimulů jako bolestivých.

2.2. Nocicepce

Vnější podněty, schopné poškodit tkáň, vyvolávají vznik bolestivé signalizace u všech jedinců obdobným způsobem, a to prostřednictvím specializovaných neuronů – nociceptorů.



Obrázek 1. Základní schéma neuronálních struktur (Macháček, T. et al., Biomach, výpisky z biologie [online]. 2005, www.biomach.cz)

Nociceptor (nocisensor v neurofyziologickém významu) je primární aferentní neuron se specifickým zakončením, umožňujícím odlišit potenciálně škodlivý podnět od neškodného. Nociceptor dokáže tuto informaci zpracovat a dále ji předat až do struktur centrálního nervového systému (CNS). Primárními nociceptory jsou některá nemyelinizovaná vlákna

skupiny C a slabě myelinizovaná vlákna A Δ . Těmito vlákny je signál dále veden do míchy a vyšších oddílů CNS. Zde poté může být tento primární signál interpretován jako bolest (senzorická složka) [8].

2.3. Transdukce, transmise, modulace

2.3.1. Základní procesy nocicepce

Nocicepce zahrnuje tři procesy, doprovázející bolestivý vjem – transdukci, transmissi a modulaci.

Transdukce je fyzikální proces, jímž jsou různé formy potenciálně škodlivé energie (tepelná, mechanická, chemická, elektrická) převáděny na nervové impulsy. Děje se tak depolarizací buněčné membrány na příslušných receptorech na periferních zakončeních senzoričkových neuronů a vznikem elektrické impulzní aktivity.

Transmissi pak chápeme jako souhrn biochemických a elektrických procesů a dějů, kterými je nervová aktivita vedena do centrálních struktur mozku.

Modulace představuje složitý soubor dějů, kterými se mění vlastnosti a charakteristiky jak periferních aferentních neuronů, tak i transmisních neuronů specializovaných drah, příkladem je senzitivace, tj. schopnost zvýšené odpovědi při opakování stejně intenzivního podnětu.

2.3.2 Primární aferentní neurony

Primární aferentní neurony (nociceptory) vedou impulsy pomalu (A Δ rychlostí 6-25 m.s⁻¹, C vlákna nemyelinizovaná rychlostí méně než 1m.s⁻¹). Odhadem až 80% aferentních vláken skupiny C a A Δ slouží ke vnímání bolesti. Naproti tomu silně myelinizovaná aferentní vlákna skupiny A α a A β vedou vzruch rychlostí až 120m.s⁻¹, mají velmi nízký práh elektrické dráždivosti, mohou být stimulována izolovaně. Jejich podráždění nevyvolá bolest ani při vysoké frekvenci elektrických podnětů, nicméně i tato vlákna mají svou roli ve vnímání

bolesti, neboť impulzní aktivita, vedena těmito vlákny, se projikuje do řady struktur CNS včetně kůry a z nich vycházejí descendentní inhibiční dráhy, které se aktivně podílejí na modulaci aferentních signálů [9].

Existují i tzv. „mlčící“ (silent) nociceptory, aktivované pouze za patofyziologických podmínek (např. při zánětu). Samotný impuls, vznikající v primárních nociceptorech, je determinován expresí specifických intraplasmatických signálních bílkovin, které představují senzory pro detekci organismus ohrožujících podnětů. Za určitých podmínek (např. zánět), se exprese těchto signálních bílkovin znásobuje, což může být jedním z patofyziologických podkladů chronické bolesti a neuropatie.

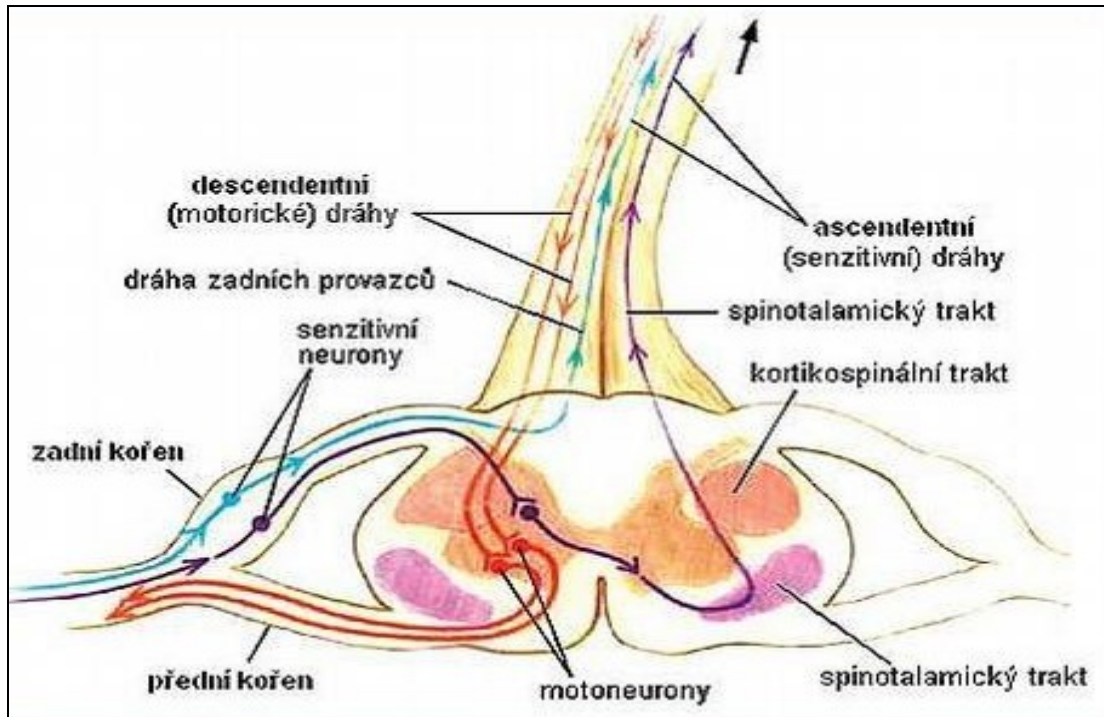
2.4. Primární nociceptivní neurony

Funkční a anatomické studie aferentních neuronů prokázaly existenci nejméně 11 podtypů specifických nociceptivních aferentních vláken (jednak mechanoreceptory s vysokým aktivačním prahem, dále polymodální nociceptory, teplotou a chemicky aktivované neurony). Tato vlákna mají odlišné charakteristiky, především ve schopnosti být aktivovány určitým typem podnětu (mechanický, tepelný, chemický), nicméně jejich diferenciaci je obtížná i v podmínkách tkáňových kultur.

Neurochemické vlastnosti nociceptorů dovolují diferencovat dvě základní skupiny nociceptorů:

- a) peptidergní neurony (obsahující především substanci P – uplatňuje se již ve fetálním období a CGRP – calcitonin gene related peptide)
- b) IB4 nociceptory (uplatňují se především v nocicepci zánětu a při vzniku neuropatické bolesti)

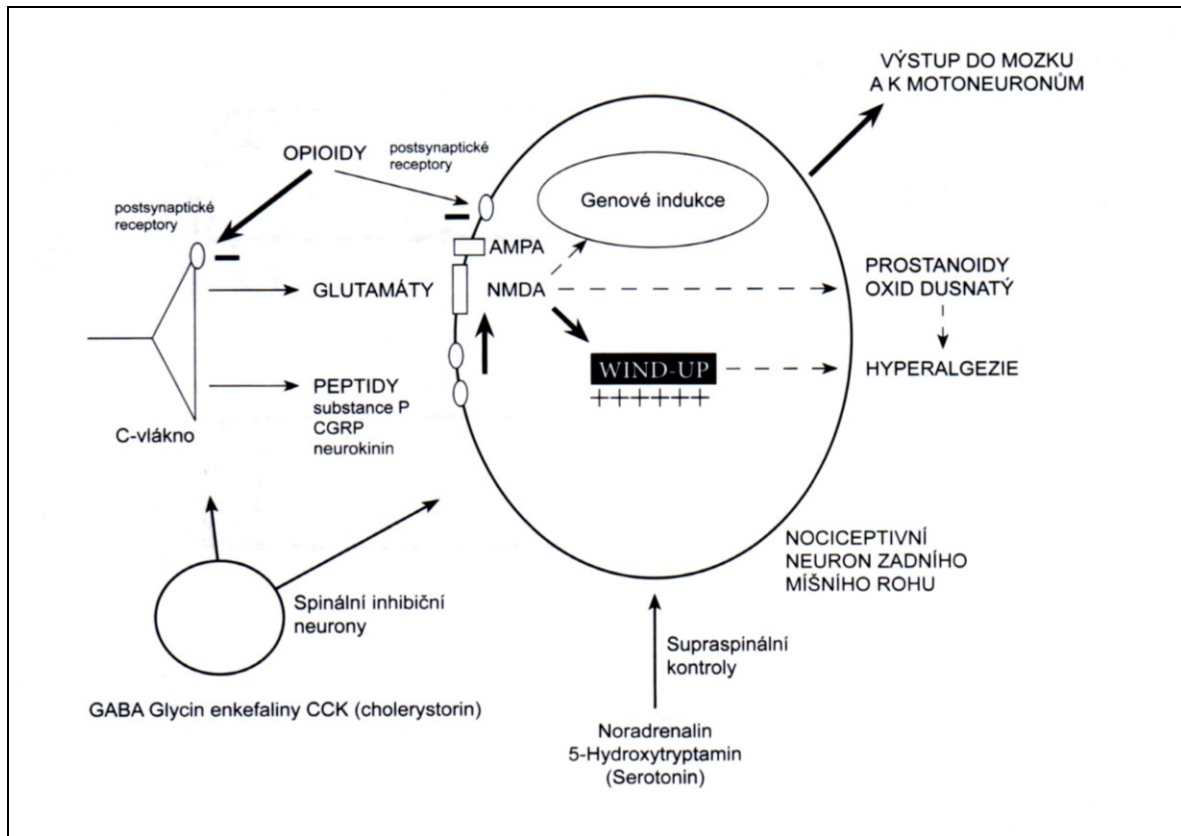
Oba typy nociceptorů projikují své signály do odlišných vrstev zadních rohů míšních. Není zcela jasno, jak se tyto skupiny nociceptorů liší funkčně, na rozdíl od IB4 receptorů je akční potenciál peptidergických neuronů kratší, mají vyšší citlivost k nociceptivní tepelné stimulaci.



Obrázek 2. Dráhy bolesti (Ambler Z.: Akutní míšní léze, Postgraduální medicína 2/2005: 144-148)

2.5. Dráhy bolesti

Dráhy bolesti začínají na receptorech volných nervových zakončení a primárními nociceptory jsou jednak nemyelinizovaná vlákna C (rychlost vedení okolo $1\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) a slabě myelinizovaná vlákna $A\Delta$ (rychlost vedení vyšší, okolo $10\text{-}15\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$). Tato vlákna jsou odpovědná za 80% aferentních bolestivých impulsů, známo je ale několik dalších typů vláken, vedoucích bolestivé impulsy (především z mechanoreceptorů a polymodálních receptorů).



Obrázek 3. Transmise bolestivé informace z C vlákna (nemyelinizovaného) do buněk zadních rohů míšních. NMDA- N-methyl D-aspartát, AMPA- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová kyselina, CGRP- calcitonin gene related peptide (Rokyta R. Bolest - monografie algeziologie. Druhé přepracované vydání TIGIS 2012)

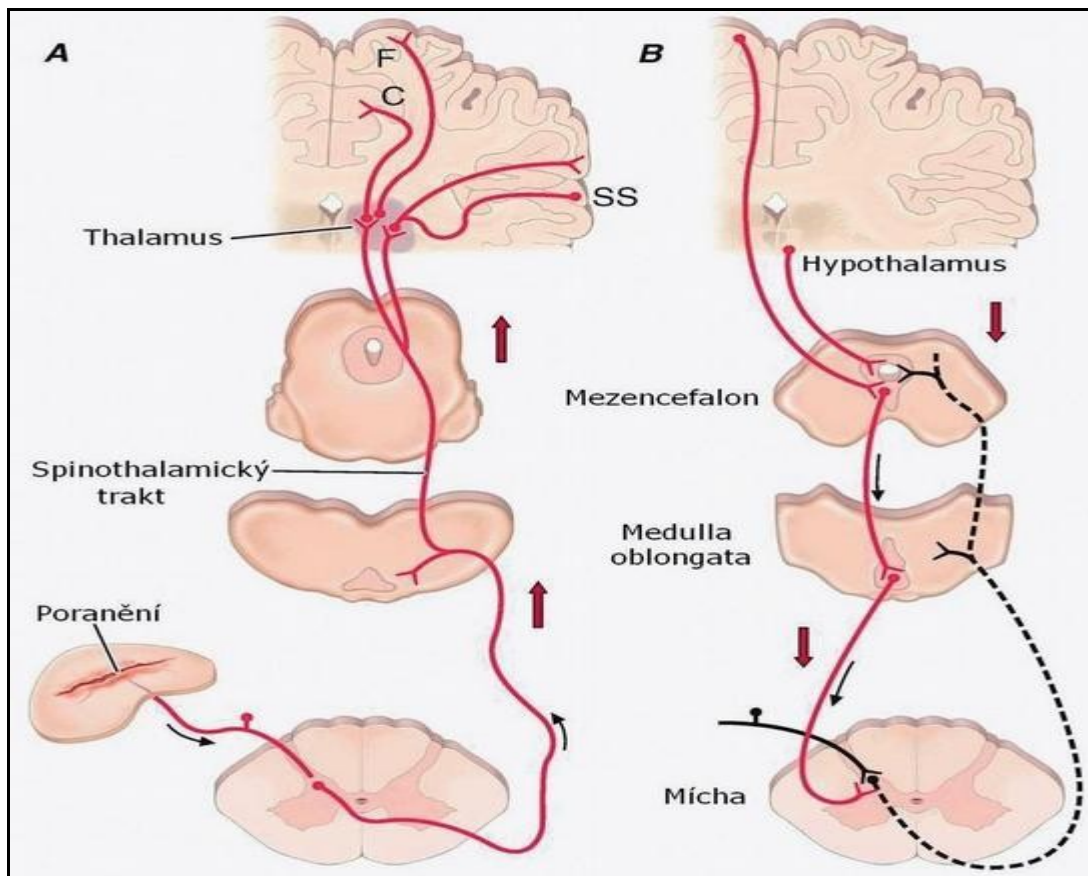
Tato vlákna vedou impulsy do zadních rohů míšních (Rexedovy zóny) , především do zóny 1 a 2 (substantia gelatinosa), částečně i do zóny 3. Souhrnný název pro tyto zóny je nucleus proprius. Většina nervových svazků kříží střední rovinu na úrovni míchy v tzv. Lissauerově traktu. Bolest je vedena z úrovně míchy do dalších centrálních struktur spinothalamickými drahami, opět specifickými dle druhu bolesti.

Tyto dráhy vedou buď přímo do jader thalamu (tractus spinothalamicus), případně přes další struktury (tractus spinoreticulothalamicus, tractus spinoparabrachialis). Cestou tractus spinoreticulothalamicus je vedena signalizace útrobní (viscerální) bolesti. Z thalamu je dále

veden impuls do kortikálních a subkortikálních struktur mozku (gyrus prefrontalis, gyrus cinguli, gyrus postcentralis, insula apod.)

2.6. Thalamus

Centrální strukturou integrace a modulace bolestivých aferentních impulsů je thalamus. Je velmi pravděpodobné či téměř jisté, že centrální zpracování aferentních bolestivých impulsů se děje alespoň zčásti na úrovni thalamu bez účasti kortikálních struktur. V thalamu bylo popsáno více než 50 jader, jeho anatomická struktura je složitá a není předmětem této práce.



Obrázek 4. Hlavní aferentní (A) a descendentní inhibiční (B) dráhy bolesti CC – přední cingulární, F – frontální inzulární, SS – somatosenzitivní kortex

(Ambler Z.: Neuropatická bolest - hlavní příčiny a terapie, Postgraduální medicína 6/2011: 598-605)

Za rozhodující strukturu thalamu z pohledu vnímání bolesti se považuje zadní část ventromediálního jádra. 97% neuronů tohoto jádra v experimentu reaguje na nociceptivní či chladovou stimulaci [10].

3. BOLEST A STRESS

3.1. Neuromodulátory a mediátory bolesti

Stres se jako adaptační mechanismus podílí na antinocicepci, přičemž bolest je specifickým stresorem. Je schopna aktivovat stejné cerebrální struktury jako nebolestivé stresory. Součástí stresové reakce je aktivace descendentního inhibičního antinociceptivního systému. Bolest je považována za silný stresor a stres je reakcí, která stimuluje centrální systém antinocicepce v mozku a to jak opioidní, tak neopiodní mechanismy, v závislosti na intenzitě stresového podnětu.

Opioidní systém zahrnuje neurony ve třech oblastech

1. dopaminergní systém limbické a striatální oblasti
2. hypotalamo hypofyzární osu
3. descendentní antinociceptivní systém (střední mozek, prodloužená mícha, páteřní mícha)

Základním mediátorem této inhibice je serotonin, který může jednak na synapsích v zadních rožích míšních inhibovat uvolňování excitačních mediátorů (glutamát, substance P), jednak může aktivovat a excitovat enkefalinové neurony. Enkefalin tlumí presynaptickou inhibicí uvolňování glutamátu a substance P.

S opioidním systémem antinocicepce synerguje či kooperuje kanabinoidní systém. Anatomická lokalizace obou systémů je velmi podobná, zdá se, že rozdíl je pouze ve způsobu aktivace obou systémů, jeví se jako pravděpodobné, že opioidní systém je aktivován intenzivními bolestivými podněty (stres, vysokoprahová elektrická stimulace apod.), zatímco kanabinoidní systém je aktivní jako permanentní „hlídač“ antinocicepce.

Řada dalších systémů hraje roli ve stresové odpovědi, vyvolané bolestivým podnětem (NMDA, substance P, glutamát, noradrenalin, serotonin). U některých substancí se předpokládá uplatnění jak v aferenci bolestivých impulsů, tak důležitost pro normální fungování inhibičních eferentních drah (typickým představitelem je substance P, tato látka je syntetizována a prokazatelná již v časných fázích gravidity u plodů).

Byla prokázána i diference pohlaví v odpovědi na bolestivý podnět. Velmi pravděpodobně je tento rozdíl dán odlišnou kapacitou produkce endorfinů a enkefalinů. Hlavním místem produkce těchto látek je oblast nucleus raphe dorsalis, nucleus raphe magnus a oblast periaqueduktální šedi. Ženy mají nižší práh bolesti, ale jsou schopny jej zvýšit intenzifikací produkce endorfinů a dynorfinů (porod, menstruace). [11, 12].

3.2. Složky, typy, klasifikace bolesti

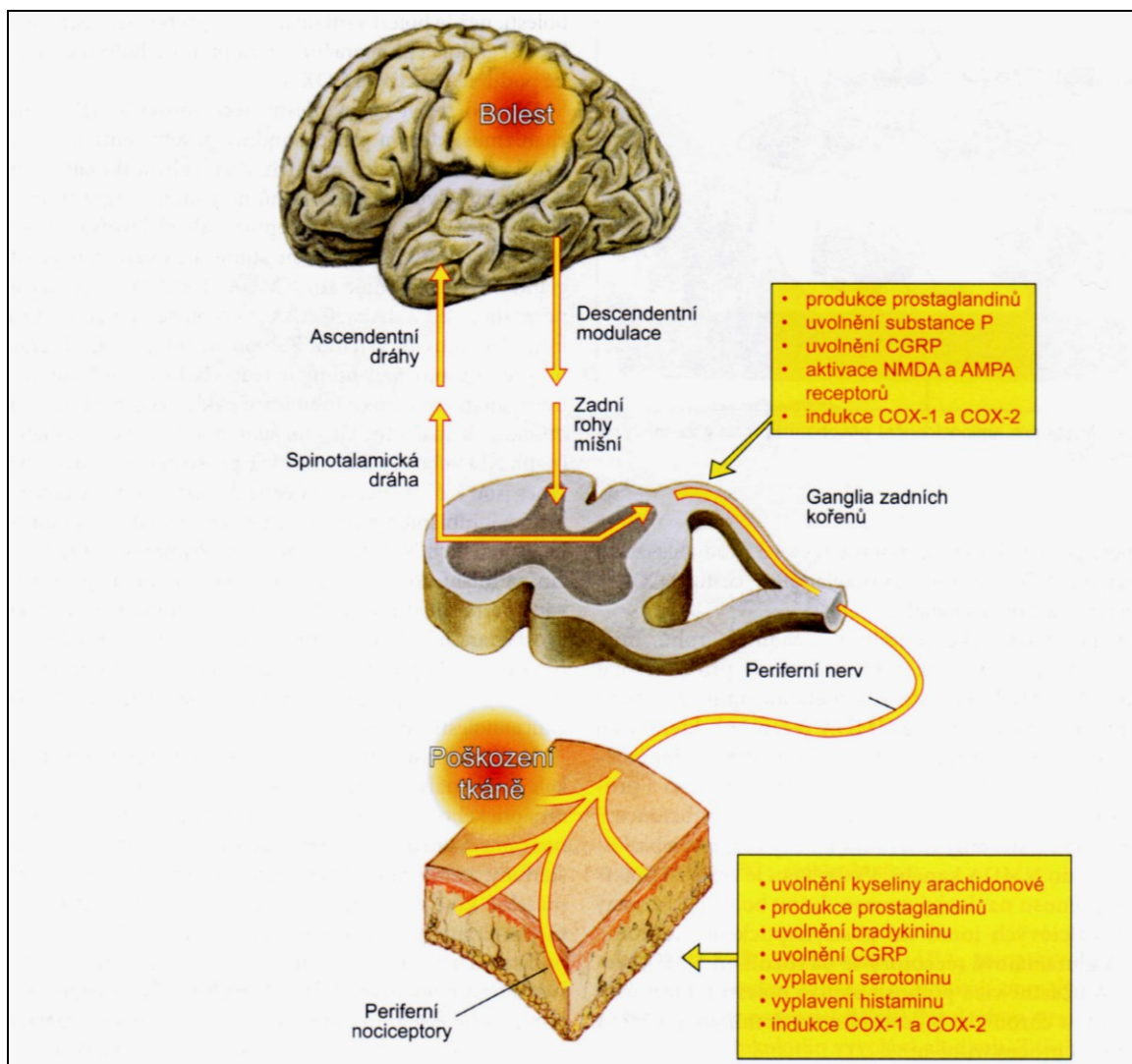
Složky bolesti:

Existují 4 základní a poznané složky bolesti, které určují její projevy:

- senzorická (senzoricko diskriminační) komponenta
- afektivní (emocionální) komponenta – projevy emocí, stress, úzkost
- vegetativní (autonomní) komponenta – vegetativní projevy (aktivace sympatiku), pocení, tachykardie
- motorická komponenta – uplatňuje se při akutní bolesti (fight or flight chování)

Druhy bolesti – 2 základní

- a) nociceptivní - začíná na receptorech bolesti – nociceptorech (nocisenzorech)
- b) neuropatická – vzniká v průběhu vedení bolesti na nervových vláknech



Obrázek 5. Mediátory přenosu bolesti. NMDA- N-methyl D-aspartát, AMPA- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová kyselina, CGRP- calcitonin gene related peptide, COX - cyklooxygenáza (Rokyta R. Bolest - monografie algeziologie. Druhé přepracované vydání TIGIS 2012).

Patofyziologická klasifikace bolesti (Lindblom 1993)

- nociceptivní
- periferní neurogenní (neuropatická)
- centrální neurogenní
- viscerální

- další (psychogenní, nespecifikovaná)

Klasifikace bolesti dle délky trvání (základní dělení)

- akutní (vyvolaná zřejmým podnětem, krátkodobá, relativně rychle ustupuje po odeznění působení podnětu)
- chronická (týdny až měsíce trvající, ne vždy přesně identifikovatelná příčina, u dětí často přehlížena)

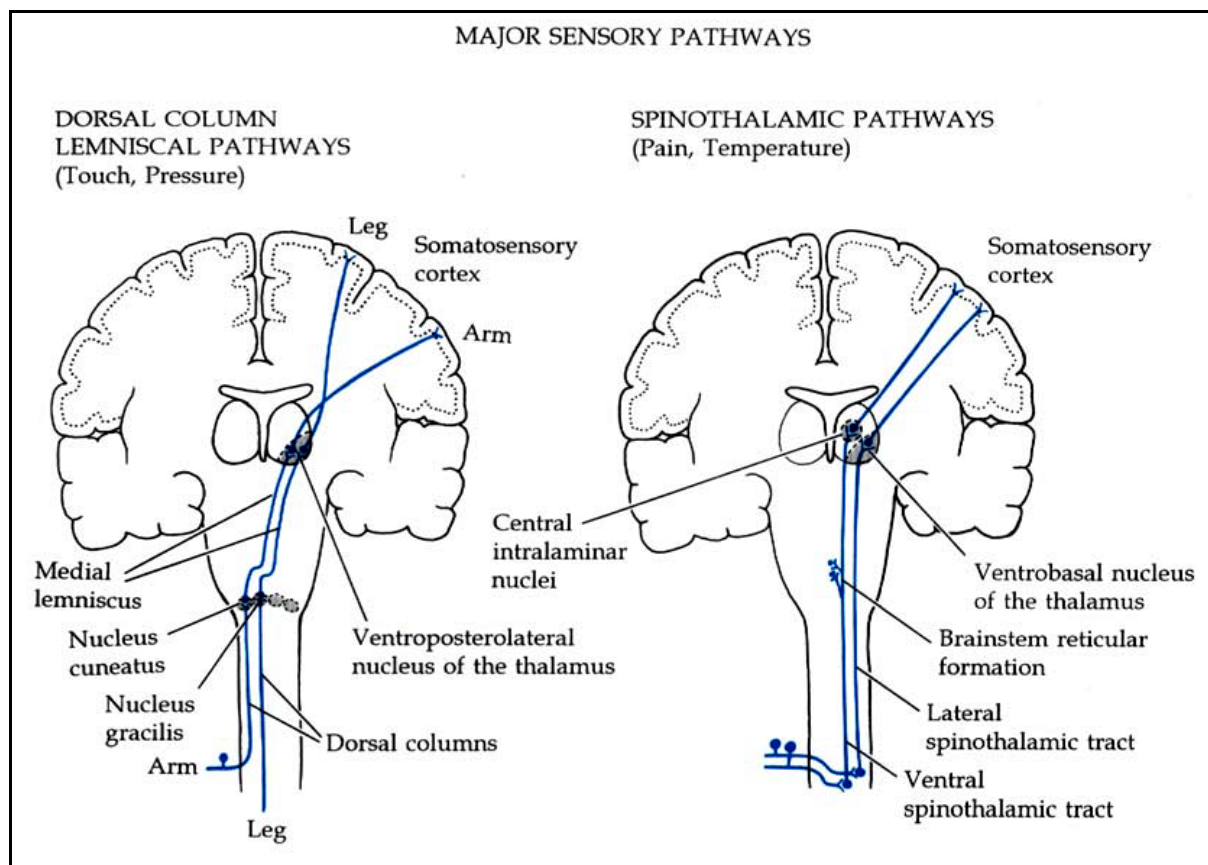
3.3. Akutní bolest

Z pohledu neonatologie a pediatrie je významná akutní bolest. Akutní bolest zahrnuje 3 komponenty:

- a) aferentní nociceptivní stimulaci
- b) interpretaci těchto signálů vyššími centry (korovými i podkorovými)
- c) afektivní či emotivní komponentu (především strach)

Odpověď organismu na akutní bolest je většinou dobře diferencovatelná, povětšinou i efektivně léčitelná.

Jedním z důležitých typů (ne-li nejvýznamnějším typem) akutní bolesti je tzv. procedurální bolest (bolest, vznikající iatrogeně při diagnostických a terapeutických výkonech).



Obrázek 6. Schéma hlavních sensorických drah - dotek, tlak, bolest, teplota (Fitzgerald M., The Development of Nociceptive Circuits, Focus on Pain, 2005, Volume 6:506-520)

Patofyziologické projevy akutní bolesti jsou mediovány aktivací sympatiku. Poškození tkáně vyvolává uvolnění řady lokálních mediátorů (prostaglandiny, histamin, bradykinin, substance P a další), jsou iritována volná nervová zakončení nociceptorů a impuls je veden především vlákny C a A Δ dále do zadních rohů míšních. Následně je impuls modulován, převáděn spinothalamickými trakty kraniálně do oblasti thalamu a dalších subkortikálních struktur, částečně je převáděn do předních rohů míšních a provokuje segmentální reflexní odpovědi.

Převodu bolestivých informací se významnou měrou ve všech věkových kategoriích účastní sympatické nervstvo. Klinickým korelátem bolesti je proto tachykardie, zvýšené pocení, zvýšení tepového objemu i srdeční práce. Suprasegmentální reflexy dále zvyšují tonus

sympatiku a aktivují osu hypothalamus – hypofýza – nadledviny. Zvyšuje se produkce katecholaminů a katabolických hormonů (kortizol, ACTH, ADH, glukagon, aldosteron, angiotensin). Následkem těchto změn je retence sodíku a vody, zvýšení glykemie, hladiny ketolátek, laktátu. Zvyšuje se spotřeba kyslíku, při prolongované bolesti se organismus dostává do stavu katabolismu.

4. FETÁLNÍ BOLEST

4.1. Úvod

Od počátku 80 let se celosvětově postupně upravuje hranice viability, která je většinou určována národními autoritami na doporučení odborných společností. V současné době se mluví obecně o tzv. „šedé zóně“ – grey zone, který zahrnuje období přibližně od 22. do 25. týdne gravidity a kdy je v řadě zemí poskytována narozeným dětem péče, vždy za splnění určitých podmínek. Jednou z nich je informovaný souhlas zákonných zástupců s poskytováním této péče. Poskytována je jak péče resuscitační, tak intenzivní. Elementárním požadavkem péče o tyto děti je prevence a terapie bolesti, požadavkem nejen medicínským (při znalosti vedlejších nežádoucích účinků působení bolesti), ale i požadavkem etickým.

V této souvislosti se začalo v 90 letech minulého století hovořit i o bolesti plodu. Důvodem byl fakt, že s pokračujícími výzkumy a znalostmi o strukturální, morfologické zralosti plodu a o jeho schopnostech vnímat bolest, se objevily první práce (USA), které hovořily o etických principech a později i o povinnosti při intrauterinních manipulacích po 20 týdnu gravidity vzít v potaz a respektovat možnou bolest plodu [13,14]. Zjednodušeně řečeno, pokud považujeme za elementární postulát prevenci bolesti u dítěte, narozeného po 22. týdnu gravidity, pak je naší povinností identicky postupovat při všech úkonech a činnostech, které mohou způsobovat bolest plodu po 20 t.g.

Ve Spojených státech proběhla v roce 2004 na toto téma široká obecná diskuse ve formě referenda, ve které se vyjádřilo 77% respondentů (žen), že v případě potratu po 20. týdnu gravidity by měla být matka poučena o možnosti, že plod, který bude potrácen, vnímá a cítí bolest. Tato povinnost lékaře měla být stanovena v zákoně. Proti tomuto závěru se poměrně ostře ohradila skupina prof. Derbyshira z UK (klinický psycholog), která tento závěr považovala za irelevantní a eticky nepřijatelný (o potenciální bolesti plodu má být matka informována v případě, že plod je zachraňován, nikoli v případě, že je potrácen). Navíc tato skupina odborníků zpochybňuje schopnost plodu vnímat a percipovat nociceptivní stimuly jako bolestivé, plod je ve stavu „nevědomí“ nonconsciousness. Veškeré reakce plodu na potenciálně bolestivé stimuly jsou pouze úlekovými reakcemi, bez bolestivé odpovědi [23, 24, 25].

Závěr, který uskutečnily americké odborné společnosti (AAP – American Academy of Paediatrics, ACOG – American Academy of Obstetric and Gynecology, ASA - American Society of Anesthesiologist, SOAP - Society of Obstetrical Anesthesia and Perinatology) spolu s legislativou Kongresu USA Pain Of The Unborn 2005 House Of Representatives, Ssubcommittee On The Constitution, Committee On The Judiciary, Washington, DC. zní:

„Plod po 20 týdnu gestace má morfologické, neurochemické a funkční předpoklady pro percepci bolesti“ [15, 16, 17].

V roce 2005 byl přijat „Pain - Capable Unborn Child Protection Act“, v současné době inkorporován do legislativy 10 států, v únoru 2012 projednán Kongresem Spojených států s výsledkem – u všech potratů a intrauterinních manipulací po 20 t.g. je lékař povinen použít analgetika pro prevenci bolesti plodu. Celá problematika je shrnuta do 11 bodů – Fetal Pain – The Evidence ([www. doctorsonfetalpain.com](http://www.doctorsonfetalpain.com))

V České republice tato problematika řešena není, je otázkou, zda má být v současné době, kdy není optimální zvládnuta problematika prevence a terapie bolesti narozených dětí, otevírána.

4.2. Základní důvody pro výzkum a poznání fetální bolesti

Základními důvody pro výzkum a poznání fetální bolesti jsou

- existence předčasných porodů a realizace bolestivých podnětů u dětí, především na novorozeneckých jednotkách intenzivní péče
- existence a rozvoj fetální chirurgie a intrauterinních výkonů a manipulací (amniocentéza, fetální redukce, potraty)

Vzhledem k tomu, že plody nejsou logicky schopny verbálního vyjadřování, průkaz existence bolesti plodu musí být založen na průkazu anatomických, funkčních, fyziologických a behaviorálních ukazatelů, které by korelovaly s vnímáním bolesti. [18, 20].

Případná bolest plodu není snížena anestezií, podanou matce. Tato má malý nebo žádný účinek na její nenarozené dítě [19].

Percepce bolesti plodem se děje v závislosti na době, ve které tento podnět vzniká a v závislosti na anatomické a funkční zralosti struktur, které se na percepci bolesti a jejím zpracování podílejí. Některé z těchto struktur v průběhu intrauterinního života mohou ztrácet svou roli, případně postupně zanikat. První práce na toto téma předpokládaly, že zásadní strukturou, která realizuje percepci a zpracování aferentních bolestivých stimulů, je somatosenzorický kortex. Další práce v posledních letech však spolehlivě prokázaly, že bolest je percipována nejen plodem, ale i nezralým novorozencem (a jistě zčásti i dospělým) na podkorové úrovni. Přitom ve fetálním životě rozhodující roli v tomto systému hraje tzv. subplate zone.

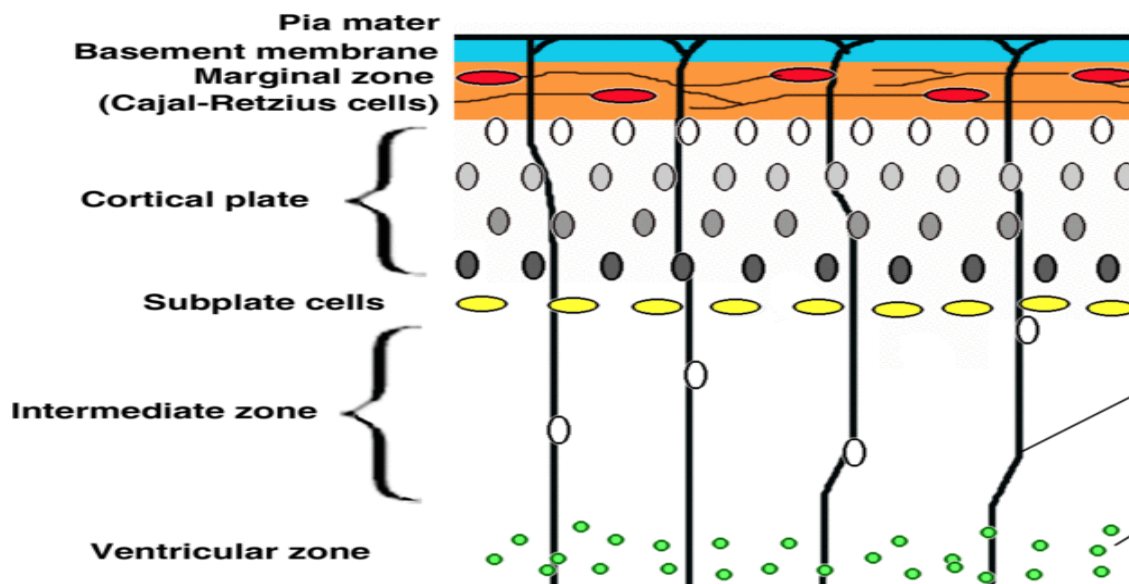
Subplate zone je vývojová struktura mozkové kůry, fylogeneticky nejmladší, která postnatálně postupně zaniká. Přijímá aferentní signály z podkorových center (především z thalamu) a generuje neurony pro jednotlivé vrstvy (layers) mozkové kůry. Je bohatá na dendritické spoje, obsahuje řadu celulárních subtypů.

Z pohledu percepce bolesti plodem je bolest dle definice Ananda a Craiga (1991) považována za vrozenou kvalitu života, za nedílnou součást percepce nociceptivních impulsů.

4.3. Základní anatomické souvislosti intrauterinního vývoje percepce bolesti.

Existují 3 základní atributy, které v souvislostech podávají důkaz o percepci bolestivých stimulů u plodu

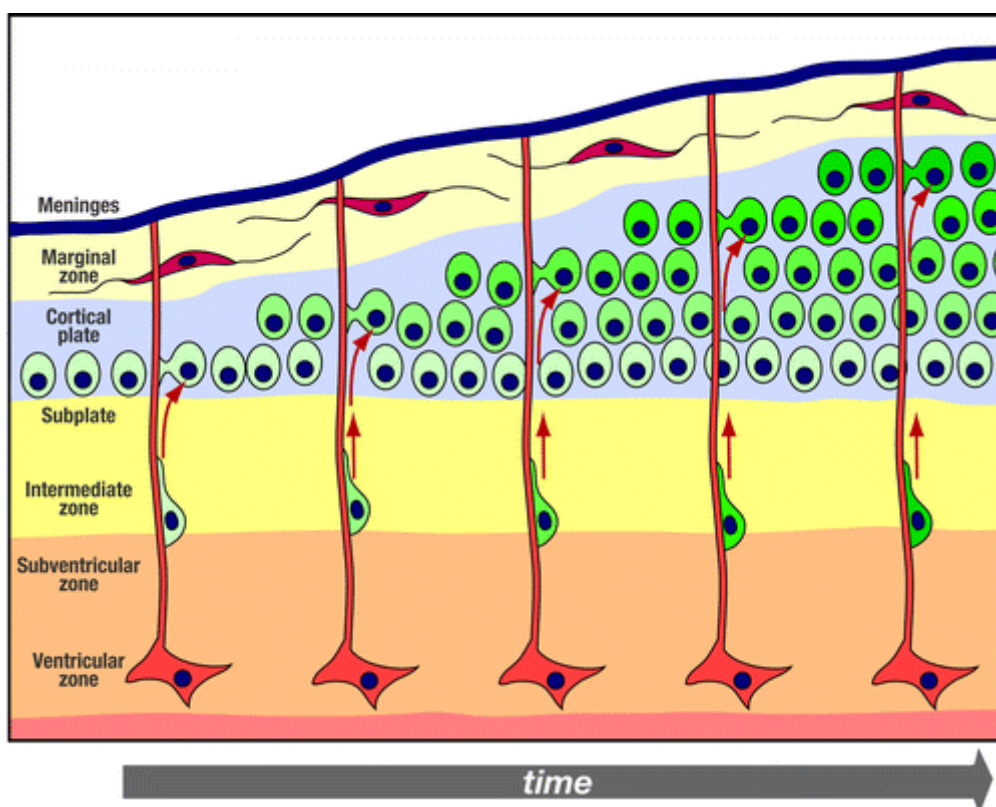
- anatomický a neurální vývoj
- behaviorální odpovědi
- fyziologické odpovědi (fetální stresová odpověď)



Obrázek 7. Struktura mozkové kůry – situace in utero. Paul J. Lombroso 2003. Wikipedia free

Periferní nociceptory se objevují v 5. postkoncepčním týdnu okolo úst, následně se diferencují nervová vlákna a svazky, okolo 18. týdne intrauterinního života jsou nociceptory přítomny na celém povrchu těla plodu, ve fetálním vývoji navíc je hustota nociceptorů vztažena k povrchu tělnímu vyšší než kdykoli v postnatálním období.

Mozková kůra se vyvíjí od 6. týdne nitroděložního života, ve 20. týdnu je mozková kůra diferencována v jednotlivé vrstvy, část neuronů později zaniká (subplate zone). U dospělých je somatosenzorický kortex pokládán za centrum vnímání a uvědomování si bolesti (pain consciousness). U plodů a novorozenců je pravděpodobně maximum bolestivé percepce realizováno v podkorových oblastech, především v thalamických jádrech, u plodů pak navíc v subplate zone.



Obrázek 8. Kortikální neuronální migrace. (B. J. Pearson and C. Q. Doe

Annual Review of Cell and Developmental Biology Vol. 20;2004: 619-647)

Thalamus se anatomicky a funkčně formuje mezi 6.-18. týdnem gravidity. Zadní část ventromediálního jádra je poté považována za centrum subkortikální bolestivé percepce. Ve stejném období intrauterinního vývoje se objevuje pohybová aktivita plodu jako odpověď na zevní stimulaci.

Okolo 18. týdne těhotenství se rovněž zvyšuje koncentrace stresových hormonů jako odpověď plodu na nociceptivní impuls (vpich jehlou). Tato reakce je identická jako kdykoli v pozdějším postnatálním období. Bolestivý stimul rovněž generuje intenzivní pohybovou a zvýšenou dechovou aktivitu plodu.

Dá se tedy konstatovat, že přibližně ve 20. týdnu těhotenství lze u plodu prokázat dostatečnou anatomickou a funkční zralost periferních nociceptorů, neuronálních drah, spinálních a thalamických struktur, subkortikálních a některých kortikálních struktur, stejně jako behaviorální odpovědi a fyziologickou produkci stresových hormonů. Dle tohoto závěru lze tedy konstatovat, že plod je se vši pravděpodobností schopen přibližně od 20. týdne gravidity vnímat, vést, zpracovávat bolestivé stimuly a reagovat na ně [21, 22, 26].

Otázkou nadále zůstává schopnost vnímání či zpracování stimulu jako bolestivého (neexistuje předchozí zkušenost), nicméně nepřímé známky (fyziologické a behaviorální odpovědi) svědčí o schopnosti plodu bolest vnímat a reagovat na ni.

Spor mezi zastánci fetální bolestivé odpovědi (Anand, Wright, Caplan, Collett) a odpůrci její existence (Derbyshire, Lee) není veden v rovině anatomické a fyziologické zralosti plodu, ale v rovině existence fetálního vědomí, resp. uvědomování si podnětu jako bolestivého „consciousness is the proof of everything, but there can be no proof for consciousness“. Výzkum fetálního vědomí je velmi problematický a komplikovaný, neboť ani v dospělé medicíně není fyzikální podstata vědomí zcela uspokojivě vysvětlena.

Je tedy plod schopen si uvědomovat, vnímat bolest, způsobenou tkáňovým poškozením a aktivací nociceptorů?

Plod je po většinu fetálního života ve stavu, podobnému spánku (sleep-like status), s vysokými cirkulujícími hladinami kortikálních inhibitorů (adenosin, neurosteroidy – CRH, pregnenolon, PGD2). Nicméně současně se formuje v subplate zone hustá neuronální síť s vysokou aktivitou neuropeptidů, glutamátu, NMDA receptorů. Tato oblast je vysoce metabolicky aktivní, komunikuje se subkortikálními i kortikálními strukturami. Nejintenzivnější vývoj subplate zone probíhá v období mezi 16. a 24. týdnem gravidity. Zdá se být nanejvýš pravděpodobné, že mírné, podprahové nociceptivní stimuly nejsou schopny aktivovat bolestivou odpověď a měnit sleep like stav plodu. Pokud je však aferentní bolestivá stimulace dostatečně intenzivní, zvyšuje se neuronální a neurochemická aktivita subplate zone s následnou aktivací dalších neuronálních (i kortikálních) spojů a plod realizuje odpověď, která svými biochemickými, fyziologickými a behaviorálními charakteristikami koreluje s bolestivou odpovědí. Průkaz tohoto fenomenu není snadné podat, část neuronů subplate zone in utero zaniká, část je inkorporována do hlubších kortikálních vrstev a sama subplate zone postnatálně jako specifická entita zaniká [27].

5. BOLEST A STRES U PREVERBÁLNÍCH JEDINCŮ

5.1. Historie

Problematika bolesti u preverbálních jedinců (především novorozenců a malých dětí do 3 let) byla po dlouhá desetiletí přehlížena či bagatelizována. Již od 40. let minulého století, kdy se poprvé o dětské bolesti začalo hovořit, převažoval názor, že novorozenec a malé dítě vzhledem ke své neurologické nezralosti nevnímá bolest.

Základní definice bolesti, zahrnující v sobě subjektivní fenomen a popis prožívání bolesti, nebyla a není u preverbálních jedinců uplatnitelná.

Až do 70. let minulého století byli novorozenci považováni za jedince, kteří vzhledem ke své neurologické nezralosti bolest nepocítují a v průběhu 60. a 70. let nebyla novorozencům poskytována analgezie ani v průběhu chirurgických výkonů [28].

V průběhu 80. a 90. let znalosti o vyzrávání drah bolesti, neuromodulaci a fetální bolestivé odpovědi vedly k tomu, že byl uznán názor, že jak plod (přibližně od 20 týdne gestace), tak předčasně narozený novorozenec bolest vnímá, zpracovává aferentní signály, má nezralý descendní inhibiční systém.

Odrazem tohoto stavu bylo založení sekce dětské bolesti při IASP. Významnými průkopníky v této oblasti byli Anand, Craig, Bellieni, Buonocore, Holsti, Grunau a další.

V roce 1991 pak Anand a Craig formulovali odlišnou definici bolesti, která je již uplatnitelná u preverbálních jedinců: „bolest je dědičná kvalita života, projevující se již po narození, sloužící jako signál a prevence před poškozením tkání“.

Tato definice je použitelná i pro novorozence, dovoluje včlenit fyziologické, behaviorální, metabolické a další odpovědi na bolest, ty jsou měřitelné, bolest v tomto významu nevyžaduje předchozí zkušenost.

I předčasně narozený novorozenec má anatomické, neurochemické a hormonální systémy dostatečně zralé na to, aby percipoval a zpracovával bolest a odpovídal na ni.

Neonatální bolest je jednoznačně prokázána [29].

V USA v roce 2001 nedostatečná analgezie u hospitalizovaných dětských pacientů přinutila Smíšenou komisi pro akreditaci zdravotnických organizací (JCAHO) zavést standardy, které vyžadují jako součást rutinních postupů u hospitalizovaných dětí posoudit a zavést prevenci a terapii bolesti.

Bolest byla definována jako pátý vitální znak (Villa et al 2005). Čtyřmi základními vitálními znaky jsou tělesná teplota, krevní tlak, srdeční frekvence a dechová frekvence.

Jak plod, tak novorozenec vnímají akutní i chronickou bolest, odpovídají na nociceptivní stimul komplexem biochemických, fyziologických a behaviorálních odpovědí a později i patologií.

5.2. Vývoj problematiky neonatální bolesti po roce 2000

V roce 2003 ustanovila FDA v USA tzv. Neonatal Pain-Control Group, která měla definovat, resp. zabývat se třemi základními okruhy problémů

- a) management bolesti, spojené s běžnými, rutinními procedurami na novorozeneckých odděleních, tzv. procedurální bolest
- b) zajištění a implementace do klinické praxe analgosedace v průběhu mechanické ventilace
- c) zmírnění intenzity bolesti a stresu v průběhu a po operačních výkonech u novorozenců

Součástí práce této skupiny byla i problematika etického rozměru neonatální analgie, konstrukce klinických studií, jejich design.

Všechny tyto otázky a jejich komplexita pak dále vedla k založení Neonatal Drug Development Initiative (NDDI) při FDA a National Institutes of Health v březnu 2004.

Základní výsledky práce těchto skupin byly publikovány v roce 2006. [30].

Bolest novorozence je komplexní fenomen, zahrnující různé zdroje bolestivých stimulů a rozdílné typy bolestivých reakcí a odpovědí, zprostředkovaných různými typy receptorů [31, 32, 33].

- bolest může být akutní, zánětlivá, neuropatická, viscerální, chronická, přičemž v každé kategorii pak možno dále klasifikovat dle intenzity bolesti do dalších stupňů

- opakovaná či prolongovaná bolest pak vede k trvalé modifikaci vyvíjejícího se systému, především pak ke změnám zpracování aferentních stimulů na úrovni spinální a supraspinální [34, 35]
- novorozenci jsou k bolesti mnohem více vnímaví než starší děti a dospělí, u donošených zdravých novorozenců jsou bolestivé stimuly většinou omezeny na kapilární či venozní odběry v souvislosti s povinnými vyšetřeními po narození (odběr na povinný screening, vakcinace, K vitamin), nezralí a nemocní novorozenci naproti tomu podstupují řadu bolestivých procedur, především v souvislosti s opakovanou procedurální bolestí, případnými chirurgickými zákroky a umělou plicní ventilací [36, 37]
- pro procedurální bolest (zejména odběr krve z paty) se jeví jako efektivní použití sladkých substancí (glukóza a sacharóza) zejména u dětí, narozených po 27. týdnu těhotenství [38]
- již tato pracovní skupina vyjádřila pochybnosti o etické oprávněnosti klinických studií, při kterých je podstupována bolestivá procedura bez adekvátní analgezie (myšleno podání sladkého roztoku či kangarooing) [39, 40]
- za validní skorovací škály považuje tato skupina PIPP – premature infant pain profile (asi t.č. nejužívanější skorovací schéma procedurální bolesti u nezralých novorozenců ve světě – využívá ve své škále i behaviorální parametry), NIPS (Neonatal Infant Pain Score), NFCS (Neonatal Facial Coding System) N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale) CRIES (Cry, Requires oxygen, Increased Vital signs, Expression, Sleeplessness), COMFORT scale [41, 42, 43]
- rozsáhlý materiál byl věnován etickému rozměru klinických studií, majících za cíl prokázat efektivitu analgeticky působících léků a substancí

- debatována byla především role placeba v těchto studiích s tím, že na problematiku existují dva pohledy: pokud neexistuje standard pro prevenci procedurální bolesti (např. v případě kapilárního odběru krve), pak lze např. porovnávat topicky působící anestetikum vůči placebo, pokud ale existuje efektivní metoda prevence bolesti (sladké roztoky a substance, např. glukóza či sacharóza), pak se použití placeba u novorozenců jeví jako neetické, a to i v situaci, kdy je známo, že řada pracovišť analgezi u novorozenců rutinně nepraktikuje

Nová pravidla ve své legislativě zavedly v roce 2010 vlády Francie, Itálie a Ruska, v těchto zemích je monitoring bolesti u pacientů, hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče povinnou součástí monitoringu vitálních funkcí a to včetně dětských pacientů. Lze očekávat brzké zavedení těchto doporučení v dalších státech EU.

U preverbálních jedinců je nutno bolest, bolestivé reakce a prožívání bolesti hodnotit vždy nepřímou, neboť subjektivní popis prožívání chybí. Po dlouhá léta se hledá optimální způsob či metoda poznání bolesti u novorozenců a dětí. V průběhu 25 let bylo vytvořeno několik desítek skórovacích schémat či škál, hodnotících bolest a její intenzitu u novorozenců a dětí do 3 let věku.

Tyto skórovací systémy v sobě integrují aspekty fyziologické, behaviorální, konceptuální a biochemické. Doposud nebyl vytvořen optimální univerzálně použitelný systém (zlatý standard). Tento standard by měl splňovat některé obecné parametry, především by měl být nezávislý na maturaci organismu a závažnosti onemocnění.

5.3. Akutní a chronická bolest

Většina škál a vůbec pozornosti kliniků se soustřeďuje na akutní bolest.

Chronická bolest je definována jako patologický stav bolesti bez zjevné biologické příčiny, která přetrvává déle, než trvá normální doba hojení tkáně (tj. obvykle 3 měsíce). Změna prahu

bolesti (threshold) je dávana do souvislosti s počtem dříve realizovaných bolestivých postupů, proto mohou být tyto procedury první možnou známkou rozvoje chronické bolesti. Málo informací je k dispozici u novorozenců, pokud jde o možnosti vzniku chronické bolesti. Proces vzniku chronické bolesti u novorozenců je odlišný od dospělých a dětí, kde studie ukazují, jak se akutní pooperační bolest může rozvinout do chronické bolesti. Zajímavé je, že např. prevalence vzniku chronické bolesti po thorakotomii je nižší, pokud se operace provádí v dětství. Při posuzování možností vzniku chronické bolesti u malých dětí se zdá, že např. kojenci jsou do určité chráněni před rozvojem chronické bolesti trvající do dětství. Nižší prevalence chronické bolesti např. po operaci v dětství může souviset s fyziologickými a psychologickými faktory. Nezralý periferní a centrální nervový systém v kombinaci s dostatečnou neuronální plasticitou dětského mozku může přispět k nižšímu riziku vzniku chronické bolesti.

Dá se konstatovat, že v roce 2013 nemáme k dispozici validní a ověřenou škálu pro hodnocení chronické bolesti u novorozenců. Zatím jedinou metodou k hodnocení chronické bolesti zůstává použití vonFrey vlasových vláken na plosce nohou a záznam intenzity stimulu, která je schopna vyvolat únikovou reakci [44].

Novorozenci ve srovnání s dospělými jeví nižší práh bolesti a výraznější a intenzivnější odpověď. Tato odpověď může být modifikována působením vyššího počtu bolestivých impulsů a procedur. Bylo zjištěno, že po chirurgickém výkonu který se opakuje v identickém dermatomu u novorozence se zvyšuje potřeba analgesie perioperačně a pooperačně [45].

5.4. Bolest u předčasně narozených novorozenců.

Je spolehlivě prokázáno, že nedostatečná prevence a terapie akutní bolesti má jak krátkodobé, tak dlouhodobé efekty [46].

Okamžité efekty zahrnují změny fyziologických parametrů (srdeční akce, saturace hemoglobinu kyslíkem, zvýšení intrakraniálního tlaku atd.), zvýšenou incidenci závažných komplikací (nitrolební krvácení - IVH). Dlouhodobými efekty jsou především zhoršení či porucha percepce bolesti, chronické bolestivé syndromy, somatické důsledky. Opakovaná bolest u nezralého novorozence může způsobit poruchy pozornosti, poruchy učení, poruchy chování v dětství.

Nezralí novorozenci mají potenciál vnímat bolest a jsou citlivější než starší děti či dospělí.

Anatomické a neurochemické předpoklady tohoto potenciálu jsou následující

a) hustota nociceptivních vláken a zakončení v kůži novorozence u nezralého vyšší než u zralého a dospělého

b) nekompletní myelinizace nervových vláken nebrání přenosu bolesti, resp. netlumí jej

c) anatomicky malé vzdálenosti mezi jednotlivými etážemi nervových drah či řetězce kompenzují případné zpomalení vedení bolestivého podněty v důsledku nedostatečné myelinizace

d) neurotransmitery jsou přítomny v dostatečné koncentraci

e) receptivní pole či plochy neuronů v somatosenzorickém kortexu jsou dostatečně velké

Transmise (přenos) bolesti je u novorozence velmi dobře vyvinuta, a to i u nezralého, ale nezralé a nedostatečně vyvinuté jsou modulační mechanismy, proto nezralí novorozenci se obtížně vyrovnávají s příchozími bolestivými impulsy [47].

Opožděná maturace descendentních inhibičních drah ze supraspinální oblasti, opožděná maturace interneuronů v substantia gelatinosa a deficit inhibičních neurotransmiterů. u nezralých novorozenců byly opakovaně potvrzeny.

Bolest u nezralých novorozenců způsobuje strukturální a fyziologické změny, především vyvíjejícího se nervstva.

Bolestivé podněty a zkušenost ovlivňují vývoj systému vnímání bolesti a formují definitivní architekturu dospělého mozku. Anand a Scalzo [34] - období porodu je pro vývoj mozku kritickou periodou a obdobím rychlého růstu mozku.

Zkušenosti novorozence ovlivňují vývoj synaptogeneze. Za normálních okolností se množství synapsí v mozku novorozence zmenšuje, snižuje, neboť v době porodu existuje fyziologická nadprodukce synapsí a některé postupně mizí. Opakované bolestivé podněty vedou k retenci značného množství synapsí či k vytváření patologických synapsí.

U nezralých dětí je prokázáno, že časná neonatální expozice opakovaným bolestivým stimulům vede v pozdějším věku k závažným důsledkům (i v dospělosti) , především k redukci objemu mozku v různých jeho částech, dále k poruchám pozornosti, učení atd., dochází k jakémusi resetování hypothalamo hypofysární osy (HPA), ovlivněny jsou nociceptivní dráhy.

Anseloni prokázal, že i krátkodobá expozice zánětlivé bolesti u nezralého novorozence vede ke zvýšení genové exprese v periaqueduktální oblasti středního mozku v místě, které je zavzato do kontroly stresové a bolestivé odpovědi.

Časná expozice bolestivým podnětům vede ke zvýšení senzitivity na bolest v pozdějším období, je zvýšená somatizace, je formována odpověď na bolestivé podněty v budoucnu a u nezralých dětí dochází ke změnám v reaktivitě HPA osy, nezralé děti mají alterovanou hladinu kortisolu, nejen basální, ale i jako odpověď na stimulus [48].

HPA dozrává v období porodu, proto u předčasně narozených dětí lze předpokládat nezralost tohoto systému. Nicméně se jeví, že i přes deficitní HPA zónu a menší variabilitu cirkadiánního rytmu je vyšetření hladiny plasmatického kortisolu dostatečně vypovídajícím faktorem o stavu adrenální osy i u dětí s extrémně nízkou porodní hmotností [49].

Maximální hustota NMDA receptorů je v době porodu zadních míšních rozích a v supraspinální oblasti. Anand a Scalzo [34] tvrdí, že opakovaná bolest může vést k excesivní

aktivaci NMDA a excitatorních aminokyselin, což může vést k poškození vyvíjejících se neuronů, to může způsobit snížení prahu bolesti a centrální senzitivizaci, tzn. že neurony míšních rohů jsou citlivější ke všem přichozím vjemům. Opakované bolestivé podněty, které vedou k uvolnění excitotoxických aminů mohou vést i k dlouhodobé změně v chování.

Speciálně u extrémně nezralých novorozenců je opakovaná bolest a environmentální stres spojen v poruchami učení, vnímání, motorickými problémy, poruchami pozornosti, psychosociální problémy, a neschopností vyrovnat se s novými sociálními situacemi (zhoršená sociální adaptabilita). Příčiny tohoto efektu lze hledat v modifikaci drah bolesti a synapsí, ve změnách v objemu cerebrální krve a možném poškození mozkových struktur, v poruchách cyklu spánku a v poruchách autoregulace.

Krátkodobý stres, spojený např. s operací, je spojen se vzestupem hladin stresových hormonů, ale také se zvýšenou incidencí pooperačních komplikací a dle některých autorů i se zvýšenou incidencí úmrtí [50].

Je nutno zdůraznit, že i neinvazivní rutinní procedury mohou být stresujícím faktorem, zejména pro předčasně narozené novorozence, neboť tato skupina dětí vykazuje často stejné nežádoucí efekty jako při bolestivém impulsu [51].

Základním problémem detekce bolestivé reakce je neexistence optimální metody detekce percepce bolestivých impulsů u nezralých dětí. S výjimkou PIPP (Premature Infant Pain Profile), který je používán pro novorozence od 27. týdne gestace, není ani jedna ze známých škál určena pro extrémně nezralé novorozence od 23.-24. týdne gestace. Odpověď, resp. reakce těchto dětí na bolestivou stimulaci je ovlivněna intenzitou podnětu, jejich předchozím množstvím, době od posledního bolestivého impulsu, stavem neurobehaviorálního skóre (Prechtl), trváním hospitalizace, užitím analgetik [52]. Munster 2010 [53] a Pereira da Silva 2011 [54] zjistili, že hodnoty parametrů SCA (skin conductance algesimetry) můhou být

použity pro monitoring bolesti již od 24. týdne gravidity. Další důležitý skorovací systém N-pass se používá u dětí, narozených po 28. týdnu gravidity.

6. ANALGEZIE PROCEDURÁLNÍ BOLESTI

6.1. Bolest – medicínský a etický rozměr

Prevence a terapie bolesti u novorozenců je nejen medicínským, ale i etickým imperativem. Novorozenci, především pak děti předčasně narozené, nejen bolest vnímají, ale bolestí trpí [55].

I nezralé dítě pro pozorného pozorovatele vyjevuje velmi aktivní emocionální svět. Nejen že cítí bolest (brání se tomu, co poškozuje jejich fyzickou integritu), ale současně trpí (brání se tomu, co poškozuje jejich osobní integritu).

International Association for Study of Pain (IASP), www.iasp-pain.org, definuje v roce 1973 bolest jako nepříjemnou sensorickou či emocionální zkušenost, spojenou s okamžitým či potenciálním poškozením tkání či popisovanou na základě tohoto poškození a předpokládající předchozí zkušenost. Bolest je tedy dle této definice subjektivně vnímaná a vyjádřená zkušenost. Tato definice není aplikovatelná na preverbální jedince a proto pro novorozence obtížně použitelná. Protože novorozenci nejsou schopni verbalizovat bolest, jsou při jejím rozpoznání, zjišťování a léčbě závislí na jiných osobách.

Anand, Hickey a Craig v 80. letech minulého století zahájili sérii prací a prospektivních studií, majících za cíl prokázat, že i novorozenci – včetně předčasně narozených - jsou schopni vnímat, pociťovat a vyjadřovat bolest. [14, 31, 84]

V roce 1996 je poté publikována odlišná definice, která je již použitelná i pro novorozence - bolest je dědičná kvalita života, projevující se časně po narození a sloužící jako signální systém pro poškození tkání. [85]

Stres je naproti tomu definován jako fyzikální, chemický či emoční faktor, který způsobuje fyzické či duševní napětí a může být kausálním faktorem nemoci. Stresové odpovědi mohou být specifické pro daný stresový faktor, případně mohou být generalizované a nespecifické. Bolest je vždy stresující, ale stres nemusí být nutně bolestivý.[47, 86]

Od 60 let minulého století je známa existence bolesti u dětí, nicméně u novorozenců jako preverbálních jedinců není příliš velká snaha se problematikou bolesti hlouběji zabývat, až do poloviny 80 let je dominantním principem péče o novorozence snaha o přežití, podávání anestezie není rutinní záležitostí ani na velkých pracovištích.

V uplynulých 25 letech bylo publikováno několik set prací, popisujících bolest novorozence a bylo vytvořeno více než 45 schémat či škál, hodnotících projevy bolesti u novorozenců. Společnými znaky těchto hodnotících schémat je implementace behaviorálních, fyziologických a v některých případech i biologických a konceptuálních projevů bolesti u dětí. Prakticky všechna schémata a škály se zaměřují na popis akutní, procedurální bolesti a nevěnují si projevy bolesti chronické (např. zánětlivé). Jen minimum hodnotících kritérií popisuje bolest nezralých, předčasně narozených dětí, zejména narozených před 27. týdnem gestace.

Prevenci a managementu bolesti u novorozenců se komplexně věnuje aktualizace doporučení American Academy of Paediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society and Fetus and Newborn Committee v listopadu 2006.

6.2. Základní charakteristika vybraných skupin analgeticky působících farmak

Farmakologická prevence bolesti je dobře definována, jsou zpracovány postupy pro jednotlivé kategorie bolestivých stimulů (především peroperační a pooperační bolest).

Nefarmakologická prevence je dnes dominantní metodou, využívanou pro procedurální bolest. Zahrnuje behaviorální postupy (aplikaci cukerných roztoků, senzorickou stimulaci, polohování a další) a environmentální postupy (především minimal handling, úprava světelné a hlukové situace na JIP). Příslibem je použití metody senzorické saturace.

Farmakologické intervence	Environmentální strategie	Behaviorální strategie
OPIÁTY (morfin, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, kodein)	minimal handling	polohování,,klubíčko“, zavinování, flekční polohy
NEOPIÁTOVÁ ANALGEZIE (paracetamol, NSAID - ibuprofen, indomethacin)	snížení hladiny hluku (řeč, monitory, radiopřijímače)	senzorická stimulace (masáže, kolébání, vodní lůžko), akupresura ?
TOPICKÁ ANALGEZIE (EMLA, bupivacaine, lidocaine apod.)	snížení světelné úrovně (celkové osvětlení JIP, bodové lampy, přítmi)	nenutritivní sání, senzorická saturace
SEDATIVA (v kombinaci s analgetiky – chloralhydrát, benzodiazepiny)		cukry a mateřské mléko

Tabulka 2. Možnosti prevence a terapie bolesti u novorozence

NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky, EMLA – eutetická směs lidokainu a prilokainu, anesteticky působící krém

a) opiátová analgetika

- nejpoužívanějšími preparáty jsou fentanyl, morfin a sufentanyl
- dnes určena především pro analgezii u dětí na ventilačním přístroji a pro analgezii při a po operačních výkonech

- farmaka této skupiny jsou agonisty endogenních opiátových receptorů CNS
- základními nežádoucími účinky jsou – možnost vzniku tolerance, rigidita hrudníku, přetrvávání efektu po vysazení, uvolňování histaminu s hemodynamickou instabilitou retence moče atd.
- dlouhodobá aplikace může paradoxně vést k respirační depresi

b) neopiátová analgetika

- acetaminophen (paracetamol) – centrální analgetikum a antipyretikum, dávkováno dle gestačního věku, je publikováno málo prací o bezpečnosti a účinnosti těchto farmak u novorozenců a speciálně u předčasně narozených novorozenců
- nesteroidní antiflogistika – ibuprofen, indomethacin – nejsou rutinně užívaná jako analgetika v neonatologii, chybějí kontrolované studie o bezpečnosti a efektivitě použití

c) topická analgezie

- téměř výhradně se v neonatologii užívá eutetická směs lidokainu a prilokainu - EMLA
- aplikace 30-60 minut před výkonem, okluse místa, účinek do hloubky 5mm
- neregistrovaný pro děti do 6 měsíců věku
- časová nevýhoda – nelze použít akutně
- nežádoucím účinkem je především možnost vzniku methemoglobinemie při opakované aplikaci na velké plochy, po aplikaci přechodně dochází k lokální vasokonstrikci
- indikována především pro venepunkce, případně arteriální katetrizace, výjimečně pro lumbální punkce

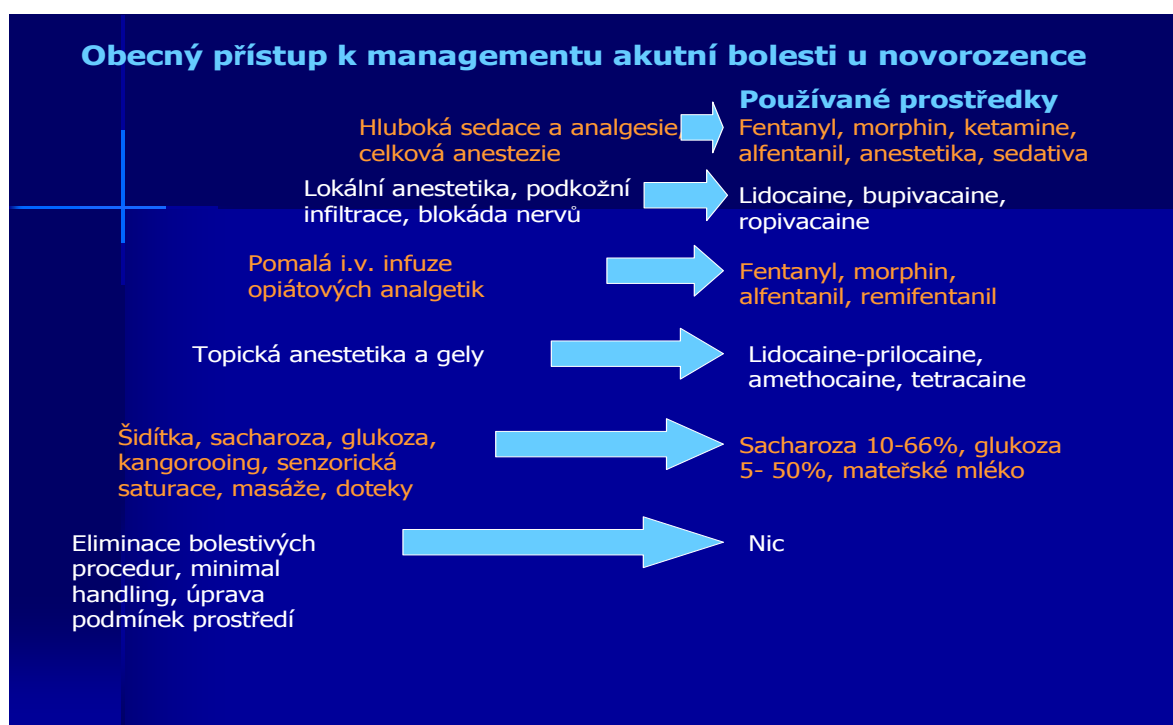
Uplatnění jednotlivých postupů v prevenci a terapii neonatální bolesti vyjadřuje tzv. „žebřík bolesti“ – ladder of pain.

a) vynechej bolestivou proceduru, pokud je to možné

b) užij nefarmakologické postupy (environmentální strategie a principy)

- c) použij topické gely, jsou-li indikovány
- d) aplikuj orální či rektální analgetika
- e) realizuj pomalou infuzi opiátů
- f) podej lokální anestetika
- g) realizuj celkovou anestezii

Prakticky samozřejmostí v práci novorozeneckých oddělení je uplatňování principů environmentální a behaviorální strategie (viz Tabulka 2).



Obrázek 9. Obecný přístup k managementu akutní bolesti u novorozence. (Macko J. Neonatologické dny s mezinárodní účastí, Ostrava 2012)

6.3. Důsledky bolesti u novorozenců a dětí

Bolest nemůže být u dětí na JIRP zcela eliminována, nicméně lze učinit řadu opatření pro její prevenci a minimalizaci. Expozice bolestivým podnětům nemá jen krátkodobé důsledky, ale i řadu objektivně prokázaných dlouhodobých následků.

Okamžité odpovědi na bolest zahrnují změny fyziol. parametrů (srdeční akce , saturace O₂, změny intrakraniálního tlaku, systémového krevního tlaku) i zvýšenou incidenci závažných komplikací (intrakraniální krvácení).

Dlouhodobé efekty pak představují zhoršení či poruchu percepce bolesti, chronické bolestivé syndromy, opakovaná bolest u nezralého novorozence pak může způsobit poruchy pozornosti, poruchy učení a chování v pozdějším věku, ale i poruchu percepce bolesti, přetrvávající až do adolescence, neuroanatomické abnormality, emoční a behaviorální instabilitu a poruchy učení. [35, 87, 88, 89].

Analgezie při operačních výkonech a velkých procedurách je poměrně dobře zvládnuta, méně se ale myslí na opakované bolestivé podněty při běžné péči – procedurální bolest.

6.3.1. Bolest u nezralých novorozenců

Léčba a prevence bolesti je důležitá nejen pro zajištění pohodlí dítěte, ale i z etických důvodů, současně ale i jako předcházení akutním a chronickým důsledkům opakované bolesti.[63, 90] Kritickým obdobím vývoje a organizace nervového systému plodu je třetí trimestr gravidity. U dětí předčasně narozených je to období, kdy je dítě vystaveno na JIRP bolestivým podnětům. [68, 76]

Opakované bolestivé podněty u nezralých, přicházející ve fázi intenzivního neurologického vývoje, mohou vyvolat v nervovém systému strukturální a fyziologické změny.[119] Možnými důsledky jsou snížení prahu bolesti, hypersenzitivita na bolestivé podněty (hyperalgezie), případně allodynie (vnímání nebolestivých podnětů jako bolestivých). [80]

Velmi podrobná práce, týkající se bolesti nezralých, byla publikována v roce 2003.[87] Základními závěry jsou:

- bolest je spolehlivě percipována i dítětem, narozeným ve 23. týdnu gestace

- na jednotce intenzivní a resuscitační péče (JIRP) během prvních 14 dnů pobytu u dětí, narozených před 28 t.g. je realizováno v průměru 2-14 bolestivých procedur denně

- hodnoceno 151 dětí na JIRP v USA a Holandsku – pouze 35% dětí dostávalo nějakou formu analgezie

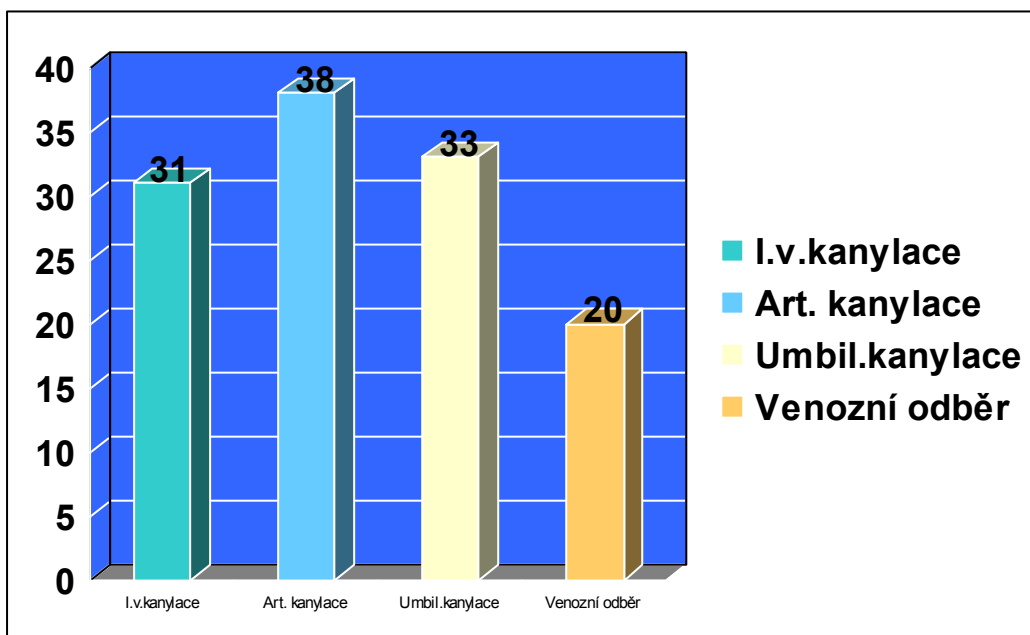
- hodnoceno celkem 31 typů procedur a výkonů, běžných na JIRP, z nichž 26 vnímáno jako bolestivých dle speciálně pro tuto studii sestavené škály

- čím nezralejší dítě, tím vyšší frekvence bolestivých stimulů

V práci zahrnuto celkem 151 nezralých novorozenců, hodnoceno 1375 lůžkodnů a celkově 19674 procedur

Výkon	% výkonu ze všech	Frekvence /den \pmSD
Odsávání z DÚ	32	4,5 \pm 2,3
Odsávání z ETC	23	3,3 \pm 4,0
Odsávání z nosu	9,4	2,3 \pm 2,4
Kapilární odběr	7,1	1,0 \pm 1,6
I.v. kanylace	3,8	0,5 \pm 0,6
Odstranění i.v. kanyly	3,2	0,5 \pm 0,7
Pokus o i.v. kanylaci	1,8	0,2 \pm 0,9
Inserce nosní kanyly	1,2	0,2 \pm 0,4
Arteriální kanylace	1,0	0,1 \pm 0,4

Tabulka 3. Bolestivé výkony na jednotce intenzivní péče – incidence (Simmons S, van Dijk M, Anand KJS, Roofthoof D, van Lingen R, Tibboel D. Do we still hurt babies? Arch Ped Adolesc 2003;157:1058-1064)



Graf 1. Procento neúspěšných pokusů při výkonech na JIRP (Simmons S, van Dijk M, Anand.KJS, Roofthoof D, van LingenR, Tibboel D. Do we still hurt babies? Arch Ped Adolesc 2003;157:1058-1064)

6.3.2. Bolest v časných fázích vývoje jedince

Nezralí novorozenci mají potenciál vnímat a vyjadřovat bolest.[77] Základními předpoklady tohoto faktu jsou:

- hustota nociceptivních vláken a zakončení v kůži novorozence u nezralého je vyšší než u zralého dítěte a dospělého
- nekompletní myelinizace nervových vláken nebrání přenosu bolestivých signálů, respektive netlumí je
- anatomicky malé vzdálenosti mezi jednotlivými etážemi nervových drah či řetězce kompenzují případné zpomalení vedení bolestivého podnětu
- neurotransmitery jsou přítomny v dostatečné koncentraci
- receptivní pole či plochy neuronů v somatosenzorickém kortexu jsou dostatečně velké

Transmise (přenos) bolesti je u novorozence velmi dobře vyvinuta, a to i u nezralého, ale nezralé a nedostatečně vyvinuté jsou modulační mechanismy, proto se nezralí obtížně vyrovnávají s aferentními bolestivými impulsy. [73, 91]

Důležitým faktem je existence opožděné maturace descendentních inhibičních drah ze supraspinální oblasti, opožděná maturace interneuronů v substantia gelatinosa a možný deficit inhibičních neurotransmiterů.

Excitační neurotransmitery jsou přítomny při porodu v dostatečném množství, jejich aktivita ale není vyvážena deficitním množstvím inhibičních neurotransmiterů. Chybějící či nedostatečná modulační aktivita u nezralých vede ke zvýšené excitabilitě v dorsálních rozcích míšních. [96]

6.3.3. Anatomický a neuroendokrinní substrát bolesti – intrauterinní vývoj:

- kožní receptory pro bolest se vyvíjejí od 7 týdne gestace
- sensorická vlákna se objevují okolo úst od 8. gestačního týdne, ve dlaních od 10. gestačního týdne
- thalamokortikální spojení jsou prokazatelná od 13 týdne gestace
- produkce substance P jako dominantního mediátoru bolesti je prokazatelná ve druhém trimestru těhotenství
- elektroencefalografická aktivita fétu je spolehlivě dokazatelná již přibližně od 19 gestačního týdne
- v dorsálních míšních rozcích převažují nociceptivní neuronů excitační nad inhibičními až do porodu

Nejcitlivější části těla nezralého novorozence je ploska nohou a dolní končetiny obecně z důvodu fyziologického vyžívání descendentních inhibičních drah, které se postupně organizují kraniokaudálním směrem.

U extrémně nezralých dětí vede bolestivý podnět k hyperalgezií, trvající více než 60 minut. [79, 92]

6.4. Procedurální bolest

Procedurální bolesti chápeme iatrogenní intervence při rutinní péči na novorozeneckých odděleních, především invazivní, ale také neinvazivní procedury, které novorozenec vnímá jako bolestivé.

Množství bolestivých procedur je tím vyšší, čím je novorozenec méně zralý (je spočítáno, že novorozenec, narozený mezi 23. a 27. týdnem gestace absolvuje během prvních 14 dnů života v průměru okolo 130 bolestivých výkonů) [87].

6.4.1. Bolestivé procedury

Bolestivé procedury na novorozenecké JIP se dají dělit na tkáň poškozující (kapilární a venozní odběry, arteriální kanylace, lumbární punkce, hrudní drenáže) a na tkáň nepoškozující (aplikace výživových sond, intubace, odtraňování náplastí, aplikace močových katetrů).

Opakovaně je potvrzován fakt, že na řadě perinatologických pracovišť se rutinně nepoužívá prevence procedurální bolesti.

Pokud provádíme bolestivý výkon či proceduru, intenzita vnímané bolesti záleží na technice provedení samotné. Např. velmi bolestivým výkonem je kapilární odběr krve. Je spolehlivě prokázáno, že použití mechanické kovové lancety je méně bolestivé, než použití manuální lancety. Naopak arterializace, tj. zahřátí končetiny v místě odběru, nemá na percepci bolesti žádný vliv [62].

6.4.2. Cukry v prevenci procedurální bolesti

Dominantním způsobem prevence procedurální bolesti u všech gestačních kategorií novorozenců je dnes použití cukerných roztoků [63].

American Academy of Pediatrics stanovila v roce 2000 postulát - většina bolestivých podnětů v neonatologii může mít zmírněna či může být těmito bolestivým intervencím předcházeno. (Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee Pediatrics 2000; 105:2 454-461)

Personál novorozeneckých oddělení je v tomto postulátu nabádán k tvorbě tzv pain free prostředí pro všechny hospitalizované děti.

Cestou k tomu jsou jasná pravidla farmakoterapie, nefarmakologických intervencí a prevence procedurální bolesti.

Jako efektivní byla prokázána kombinace perorálního podání sacharózy či glukózy a nenutritivního sání. Jako alternativa se jeví použití mateřského mléka. Jeho analgetická efektivita je pravděpodobně nižší než u cukerných roztoků, mléčný cukr (laktóza) zřejmě analgetický potenciál postrádá. Analgetická efektivita mateřského mléka je dána některými sloučeninami, obsaženými v mateřském mléce, jejich struktura je podobná opioidům, nejznámější látkou je casomorfín.

V různých pracech se používá sacharóza či glukóza v koncentraci od 10 do 66 %, nebyly popsány vedlejší účinky této metody, pouze v jedné nerandomizované práci je popsána zvýšená incidence nekrotizující enterokolitidy po opakovaném podání koncentrovaného roztoku sacharózy u extrémně nezralých novorozenců. Nejasná ale zůstává dávka cukerného roztoku (jednotlivá i celodenní), stejně tak není spolehlivě prokázán případný rozdíl v efektivitě různých typů a koncentrací roztoků [64].

Cukry mají stejný efekt jako morfin na dopaminové receptory v předním mozku a dopamin a serotonin hraje roli v percepci a modulaci bolesti.

Ukazuje se, že nejefektivnější forma prevence bolesti je podání cukru současně s nenutritivním sáním. Není zcela zřejmé, proč tato kombinace působí synergicky. Existují dva možné mechanismy efektu sání - sensorická dominance sání, resp. sensorická saturace, kdy sání je nejdominantnějším zdrojem percepcí a jeho vnímání pak zeslabuje efekt dalších sensorických stimulů a tím efektivně snižuje percepci bolesti. Druhým možným fenoménem je, že sání usnadňuje dítěti self regulaci, tzn. že umožňuje dítěti upřednostnit ve vnímání sání před bolestivými vjemy.

V roce 2011 bylo možné najít v databázi PubMed několik desítek randomizovaných prací o efektu cukrů, bylo prokázáno, že sladké substance snižují efektivně behaviorální a fyziologické odpovědi na bolest, a to již u dětí od 25. týdne gestace [65].

Analgetický efekt sladkých roztoků je potencován při současném respektování zásad environmentální a behaviorální strategie prevence bolesti [66].

Za etické dilema by bylo možno považovat fakt, že tyto metody vnímání bolesti snižují, ale neeliminují ji. Sensorické dráhy jsou funkční i u nezralých novorozenců, proto masáže, flekční poloha, polohování, zavínování a další behaviorální postupy jsou potřebou všech novorozenců, donošených i nezralých. Děti preferují vůně, důležitý je pro ně oční kontakt, nejlépe s matkou, sání a cukry je relaxují. Velmi důležitý je kožní kontakt, toto všechno je podstatou fenomenu sensorické saturace, zahrnující stimulaci smyslů dítěte v komplexu – vůně, mluvení, oční kontakt, polohování a masáže, cukry per os před bolestivým podnětem. Sensorická saturace snižuje skorování bolestivých podnětů [67].

Sensorická saturace je multisenzoriální stimulace, zahrnující jemný dotek, vestibulární působení, chuťové vjemy, čichovou stimulaci, zvuky a vizuální stimulaci. V randomizované

práci, srovnávající řadu způsobů analgezie se ukazuje, že sensorická saturace je možná nejefektivnější nefarmakologickou metodou analgezie u novorozenců.

Senzorická saturace působí pravděpodobně tzv. saturací sensorických drah, kdy je efektivně blokována nociceptivní transmise, tzv. gate closed theory.

Praktické provedení: dítě leží v poloze na boku, ve flekčním postavení, prováděny jsou jemné masáže zad, provádějící je ve zrakovém kontaktu s tváří dítěte, k dítěti se tiše mluví, provádějící má ruce desinfekovány prostředky či gely s vůní, samozřejmou součástí celé procedury je perorální aplikace sladkých roztoků.

7. SKÓROVÁNÍ BOLESTI – HODNOTÍCÍ ŠKÁLY

7.1. Novorozenec – preverbální jedinec

Neexistence verbální komunikace u novorozenců a dětí do 3 let a tudíž nemožnost verbálně komunikovat bolest vedla kromě vytvoření jiné definice bolesti pro non- a preverbální jedince také k hledání způsobů objektivizace hodnocení odpovědi novorozenců a malých dětí na bolest. Tyto snahy se v uplynulých desetiletích vedly ke konstrukci desítek skorovacích škál a schémat bolesti. Pouze některé byly uznány IASP jako validní a mají tudíž obecnou platnost.

Základním deficitem těchto škál je fakt, že dosud neexistuje zlatý standard, tedy univerzální, obecně použitelná škála, kterou by bylo možno využít u všech novorozenců. Pouze minimum těchto škál reflektuje extrémní nezralost některých hospitalizovaných dětí, stejně tak prakticky nemáme k dispozici validní škálu pro chronickou bolest, neboť naprostá většina skorovacích škál je určena k hodnocení akutní bolesti.

Exaktní měření bolesti u neverbálních pacientů je stále nedokonalé. Bolest a agitovanost, stres nejsou někdy ideálně rozlišitelné, agitace je obecný pojem pro dítě, které je neztišitelné, pláče, nespí, nařiká. Důvodů je řada - mateřská separace, hlad, ventilační faktory, neznámé faktory, ale i bolest, zánět, infekce.

Nejčastěji používanými indikátory v konstrukci skórovacích škál bolesti u preverbálních jedinců jsou indikátory biochemické, fyziologické a behaviorální. K nim se přidávají konceptuální faktory (nejčastěji gestační věk a stav či úroveň vědomí), nově rovněž parametry změn v elektrické vodivosti kůže [68].

fyziologické	srdeční akce, variabilita srdeční frekvence, dechová frekvence, krevní tlak, saturace O ₂ , vagotonie, palmární pocení, nitrolební tlak,
behaviorální	faciální mimika, pohyby končetin – specifické i nespecifické, změny svalového napětí, pláč – intenzita, trvání,
biologické	sérové hadiny řady hormonů a dalších metabolitů - kortisol, noradrenalin, glukagon, aldosteron, insulin, β endorfiny, renin aldosteron
konceptuální	gestační věk, změny cyklu spánek-bdění

Tabulka 4. Základní parametry a skupiny indikátorů bolesti u preverbálních jedinců (Macko J., Procedurální bolest novorozence – možnosti prevence a tišení“ Čes.-slov. Pediat., 2010, roč.65, č.10, s.584 – 591)

7.2. Fyziologické parametry.

Dnes jsou považovány za méně spolehlivé v detekci bolestivé reakce a odpovědi u preverbálních jedinců, nejčastěji jsou používány tyto parametry: srdeční akce, krevní tlak, saturace hemoglobinu kyslíkem, dechová frekvence a charakter dýchání. Hemodynamické parametry jsou výrazně ovlivňovány kardiovaskulární systém ovlivňujícími léky.

Parametry elektrické vodivosti kůže (Skin Conductance Algesimetry SCA) naopak nejsou ovlivněny hemodynamickými změnami, teplotou okolí ani respirační aktivitou. [69, 70]

V roce 2009 se Berde pokusil definovat ideální fyziologický parametr percepce bolesti. [71]

Berde současně definoval některé nebolestivé klinické situace, které mohou ovlivnit měření, založená na sledování aktivity sympatiku. Tyto situace musí být striktně sledovány a monitorovány, neboť mohou snižovat specifickou fyziologických bolestivých indikátorů.

Některé parametry ideálního fyziologického indikátoru měření intenzity bolesti

- levný, použitelný bedside, opakovatelný, nerizikový
- silně souhlasný se škálou či parametrem bolesti, reportovaným dospělými či staršími dětmi
- vysoce specifický, senzitivní, s excelentní pozitivní a negativní prediktivní hodnotou
- schopný identifikovat akutní bolest, pooperační bolest, chronickou bolest a epizodní bolest

Nejčastěji používanými fyziologickými indikátory bolesti u novorozenců jsou změny srdeční frekvence, variability srdeční akce, dechová frekvence, krevní tlak, saturace Hb kyslíkem na periférii. Všechny tyto indikátory jsou významně ovlivněny outflow ze sympatického nervového systému. Ze všech těchto parametrů jako indikátoru bolesti je nejvíce studována srdeční akce. Roeggen 2011 [72] studoval donošené i nezralé děti v klidu, celkem v 6 intervalech za 48 hodin (neurobehaviorální stav 1 dle Prechtlovy škály) a zjistil interindividuální variabilitu 80% a intraindividuální variabilitu 20%. Jeví se jako vysoce pravděpodobné, že u nezralých dětí dominuje aktivita sympatiku a směrem k termínu porodu pak začíná dominovat aktivita parasympatiku. Variabilita srdeční frekvence (HRV) se zvyšuje směrem k termínu porodu, ale u primárně nezralých dětí zůstává i v termínu porodu nižší než u zralých dětí. Výsledky ukazují, že maturace autonomní kontroly srdeční aktivity je závislá na gestačním věku a neuronální maturaci. [73]

V průběhu bolestivého stimulu a po něm stoupá srdeční frekvence ve vztahu k bazální klidové hodnotě významněji u nezralých novorozenců, narozených před 32. týdnem gravidity.

[74]

Srdeční akce u novorozence je tedy ovlivněna gestačním věkem, mimo to ale také respirační arytmií, změnami v objemu cirkulující krve, teplotou prostředí. Z uvedeného vyplývá, že vzhledem ke značně vysoké variabilitě srdeční frekvence a jejímu ovlivňování řadou proměnných, není možno použít parametr srdeční akce jako validního fyziologického parametru pro percepci bolestivých stimulů novorozencem. [75]

Podobně nepřilíš spolehlivým faktorem je pokles saturace hemoglobinu kyslíkem na periférii (z důvodů vysoké inter 59% a intra 41% individuální variability hodnoty). Přesto fyziologické parametry zůstávají suuočástí řady schémat a škál, používaných k hodnocení především procedurální akutní bolesti u novorozenců.

7.3.Behaviorální indikátory

Behaviorální indikátory zahrnují tyto kategorie:

- faciální grimasování a mimika
- pohyby končetin a změny svalového tonu
- pláč (spektrální analýza)

Behaviorální indikátory jsou nejméně ovlivněny medikací, preexistujícím onemocněním, předchozí bolestivou zkušeností.[94, 95]

Jsou považovány za indikátory nejvalidnější, především tvářová exprese, případně pláč a charakter pohybů. Jejich nevýhodou je, že je lze obtížně použít v praxi, jsou obtížně reprodukovatelné, nemají časovou souvislost, jejich zhodnocení je podmíněno jednak schopností dítěte exprimovat bolestivé reakce, jednak schopností hodnotícího detekovat tyto indikátory. Za nejspolehlivější škálu s vysokou senzitivitou a specificitou pro detekci

bolestivé percepce je považováno Neonatal Facial Coding System (NFCS), zahrnující 10 tvářových indikátorů.

- 1) svraštění obočí
- 2) pevné sevření víček
- 3) prohloubení nasolabiální rýhy
- 4) roztažení rtů
- 5) vertikální protažení úst
- 6) horizontální protažení úst
- 7) napjatý jazyk
- 8) třes brady
- 9) sešpulení úst
- 10) protruze jazyka

V literatuře lze od roku 1982 nalézt 20 prací, hodnotících senzitivitu a specifickou behaviorálních indikátorů bolesti, nicméně pouze jedna z nich je randomizovaná. [76]

Pokud pohyby dítěte budeme respektovat jako indikátor bolesti a stresu, zejména u nezralých novorozenců, je nutno poznat, které pohyby dítě vykonává relativně málo, pokud je v klidu a odpočívá a není stresováno které se zvyšují při stresu a bolesti.

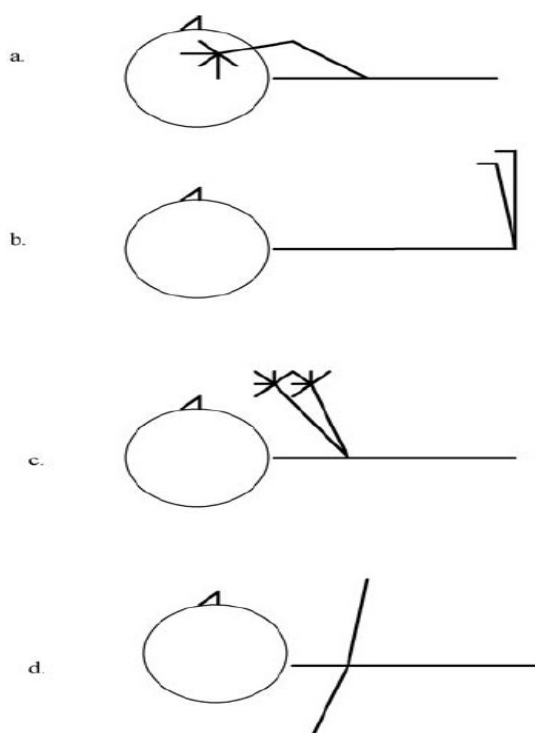
Současně je nutno hodnotit i jiné faktory a projevy bolesti a stresu (fyziologické, behaviorální apod.), je nutno znát stav dítěte v klidu, respektovat jeho gestační věk.

Základními pohybovými vzorci jsou: obecné pohyby končetin (flexe horních a dolních končetin, extenze obou, šubnutí či trhnutí, úleky) a specifické pohyby končetin (ruka na tvář, sezení ve vzduchu, salutování, letadlo), specifické pohyby rukou (finger splay a fisting)

Flekční odpověď u dospělého většinou znamená bolest, u novorozence ale i odpověď na taktilní stimulaci, proto u zejména nezralého dítěte nemůže být použita jako samostatný indikátor bolestivé odpovědi.

Jsou známy specifické pohyby končetin nezralého dítěte, které jsou spojeny s bolestivými podněty. Jsou to specifické pohyby končetin (ruka na tvář, sezení ve vzduchu, salutování, letadlo), specifické pohyby rukou (finger splay a fisting).

Nejspolehlivějším pohybem, charakterizujícím bolest je finger splay (dorsální extenze prstů). Tento pohyb je u dětí do 32 t.g. významně častější v souvislosti s bolestivým podnětem než u dětí po 32 t.g. [77]



Obrázek 10. Specifické pohyby končetin jako indikátory bolesti a stresu. (Holsti L., Grunau RE, Oberlander TF Whitfield MF. Specific NIDCAP movements help identify acute pain in preterm infants in the NICU. Pediatrics 2004;114:65-72)



Obrázek 11. Fisting



Obrázek12. Finger splay

(Holsti L, Grunau RE. Extremity movements help occupational therapists identify stress responses in preterm infants in the neonatal intensive care unit: A systematic review. *Canadian Journal of Occupational Therapy* 2007;74 (3):183–194)

Součástí některých škál bolesti novorozence je i charakteristika pláče. [78]

Pláč je součástí škál NIPS, CRIES, ABC scale. Charakteristiky pláče a difference ve výsledcích spektrální analýzy pláče jsou částečně ovlivněny gestačním věkem dítěte. Pláč je stupňovitý signál, jeho charakteristiky závisí na intenzitě vyvolávajícího faktoru. Typickými charakteristikami pláče dítěte jako odpovědi na bolest je rychlý nástup pláče a jeho dlouhé trvání.

Některé práce, zabývající se spektrální analýzou pláče zjistily, že rozdílné úrovně bolesti mají rozdílné charakteristiky pláče a to hlavně v kategoriích: a) intenzita, výška tonu pláče b) hlasitost pláče c) doba pláče. Nicméně žádná z prací dosud jednoznačně nedoporučila respektovat charakteristiky pláče dítěte jako validní indikátor percepce bolesti u novorozenců.

7.4. Biochemické a metabolické parametry bolesti

Tato skupina parametrů bolesti dosud nedoznala výraznějšího uplatnění a využití v rámci poznání bolestivé reakce preverbálních jedinců. Podrobné analýze byla potvrzena celá řada biochemických a metabolických parametrů, především tzv. stresových hormonů, tyto parametry byly stanovovány jak v séru, tak ve slinách. Nejčastěji zkoumanými látkami jsou kortisol, noradrenalin, glukagon, aldosteron, insulin, β endorfíny, renin aldosteron. Hladiny u dětí, zejména u extrémně nezralých novorozenců jsou velmi variabilní, mění se působením řady proměnných, zatím nebyl stanoven jednoznačný biochemický indikátor či parametr, který by byl zavzat do rutinní praxe hodnocení bolesti u preverbálních jedinců.[79]

7.5. Přehled škál bolesti

IASP uznala jako validní a akceptovatelné tyto škály: NIPS, PIPP, CRIES, EDIN, NFCS, COMFORT. V současné době je v realizaci konstrukce speciálních škál pro použití v domácím prostředí po propuštění - NCCPC a NCCPC-NV (Noncommunicating children's pain checklist), především pro hodnocení v domácím prostředí (PV – pooperační verze).[80]

V roce 1998 a následně poté v roce 2003 byla vypracována rozsáhlá metanalýza známých skorovacích škál bolesti pro novorozence. [81]

U každé škály byla hodnocena validita a spolehlivost (reliabilit) a klinické použití.

Kromě schémat, uvedených v přehledných tabulkách, byly dále zkoumány:

MAX (maximally discriminative facial coding system) – původně navržen jako scoring pro bolest, ale pro emoční situace obecně

CCS (clinical scoring system) – použit pro pooperační bolest, hodnotí jak pláč a jeho charakter, tak faciální mimiku, pohyby končetin, sání, tonus, charakter spánku, není u novorozenců rutinně používán

LIDS (Liverpool Infant Distress score) – spontánní pohyby, excitabilita, faciální mimika, pláč, charakteristika spánku, není používán v praxi

MITPI (Mills Infant/Toddler Pain Index) – použití u dětí do 36 týdne gestace, pohyby končetin a trupu, faciální mimika, komunikace, interakce, denní aktivita, v praxi nepoužíváno

COMFORT - vyvinut pro pediatrii, měří distress, spojený s bolestí, úzkostí, strachem, měří 8 parametrů (krevní tlak, srdeční akci, tonus svalový, tvářové napětí, excitabilitu, motorickou aktivitu, bdělost, zklidnitelnost dítěte), je nenáročný na hodnocení, které trvá asi 3 minuty, běžně používaný, vysoká signifikance, validita

NPAS (neonatal pain assessment scale) 6 behaviorálních a 4 fyziologické faktory, maximální skóre je 10

Označení diagnostického nástroje a jeho autoři	Zjišťované dimenze chování	Konkrétní indikátory	Poznámky
Douleur Aigue du Nouveauné – DAN (Carbajal et al.)	mimika, pohyby končetin, vokalizace	3 indikátory: mimika obličeje, pohyby končetin, vokalizace	Existuje málo údajů o psychometrických vlastnostech dané metody; byla ověřena pro výzkumné účely, ale chybí údaje o běžném klinickém použití.
Behavioural Pain Score – BPS (Pokela)	mimika, pohyby celého těla, manipulace/uklidňování	4 indikátory: mimika obličeje, pohyby celého těla, reagování na manipulaci/uklidňování, ztuhlost rukou a těla	Vychází z metody CHEOPS (<i>Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale</i>). Chybí údaje o reliabilitě a validitě; chybí údaje o použití v klinické praxi.
Neonatal Infant Pain Score – NIPS (Lawrence et al.)	mimika, křik, způsob dýchání, pohyby celého těla, stav rozrušení	6 indikátorů: mimika obličeje, způsob křiku, způsob dýchání, pohyby rukou, pohyby nohou, stav rozrušení	Reliabilita a validita byly stanoveny jak pro fyziologické novorozence, tak pro nedonošence. Metoda je používána primárně pro výzkumné účely, chybí údaje o použití v běžné klinické praxi.
Neonatal Facial Coding Systém – NFCS (Grunau, Craig)	mimika	10 indikátorů: nakrabacené obočí, sevření očních víček, zvýraznění nazolabiálních rýh, rozevřené rty, vertikálně otevřená ústa, horizontálně otevřená ústa, sešpulené rty, napjatý jazyk, chvějící se brada, vysunutý jazyk	Zjištěny všechny psychometrické vlastnosti. Jedná se o nejvíce spolehlivou a nejvíce validní metodu pracující s behaviorálními daty. Použitelná jak pro fyziologické novorozence, tak pro nedonošence. Problémem je, že mezi novorozenci existují ve sledovaných indikátorech značné individuální rozdíly. Metoda vyžaduje vycvičené pozorovatele, je nákladná a časově náročná.
Infant Body Coding Systém – IBCS (Craig et al.)	pohyby celého těla	6 indikátorů: pohyby rukou, chodidel, paží, nohou, hlavy a trupu	Metoda je citlivější u fyziologických novorozenců, než nedonošenců. Je méně specifická pro diagnostikování bolesti samotné. Chybí detailnější údaje o její reliabilitě a validitě.

Tabulka 5. Některé hodnotící škály percepce bolesti u novorozence (modifikováno Johnson et al. 2003)

Závěr této metaanalýzy doporučuje používat na novorozeneckých odděleních tyto škály: validní s vysokou spolehlivostí a senzitivitou jsou škály PIPP, NFCS, CRIES, COMFORT. K nim následně IASP přiřadila ještě škály EDIN a NIPS

Označení diagnostického nástroje a jeho autoři	Diagnostikovaný typ bolesti	Behaviorální indikátory	Fyziologické indikátory	Poznámky
Premature Infant Pain Profile - PIPP (Stevens, Johnston, Petryshen)	akutní bolest	3 indikátory: nakrabacené obočí, sevření očních víček, zvýraznění nazolabiálních rýh	2 indikátory: tepová frekvence, saturace krve kyslíkem	Metoda byla klinicky ověřena, je použitelná pro fyziologické novorozence, nezralé novorozence i novorozence s velmi nízkou porodní hmotností. Byla primárně vyvinuta pro měření bolesti při odběru krve z patičky. Lze ji však použít i pro měření pooperační bolesti.
Neonatal Pain Assessment Tool – NPAT (Friedrichs, Young, Gallagher)	akutní bolest	3 indikátory: poloha těla, křik, aktivita	4 indikátory: tepová frekvence, krevní tlak, dechová frekvence, saturace krve kyslíkem	Metoda je klinicky použitelná, ale chybějí bližší údaje o jejích psychometrických charakteristikách. Vhodná zejména pro novorozenecké JIP.
Scale for Use in Newborns – SUN (Blauer, Gerstmann)	akutní bolest	3 indikátory: pohyby, tonus, mimika	4 indikátory: stav CNS, dýchání, tepová frekvence, krevní tlak	Metoda je klinicky použitelná. Její vlastnosti byly srovnávány s obdobnými metodami pro zjišťování bolesti u novorozenců (např. s behaviorálně zaměřenou metodou NIPS). Vyžaduje však další klinické ověřování.
CRIES – Crying, Requires O2 saturation >95%, Increased vital sign (heart rate and blood pressure), Expression, and Sleepless (Krechel, Bildner)	pooperační bolest	3 indikátory: křik, expresivita výrazu, nespavost	2 indikátory: jedinec vyžaduje saturaci krve kyslíkem větší než 95 %, vzestup vitálních funkcí (tepové frekvence a krevního tlaku)	Metoda byla vyvinuta především pro výzkumné účely. Její vlastnosti byly srovnávány s obdobnými metodami pro zjišťování bolesti u novorozenců (např. s PIPP). Použitelnost v klinické praxi se teprve ověřuje.
Pain Assessment Tool – PAT (Hodgkinson, Bear, Thorm)	pooperační bolest	5 indikátorů: pozice těla/tonus, průběh spánku, expresivita výrazu, barva kůže, křik	4 indikátory: dýchání, tepová frekvence, saturace krve kyslíkem, krevní tlak	Metoda je klinicky použitelná. Byla vyvinuta především pro dětské sestry, které ošetřují novorozence po operaci.
Distress Scale for Ventilated Newborn Infants – DSVNI (Sparshott)	distres a bolest u dětí na ventilátoru	3 indikátory: souhrnné skóre skládající se z mimiky obličeje, pohybů celého těla a barvy kůže	4 indikátory: tepová frekvence, krevní tlak, saturace krve kyslíkem, rozdíly v teplotě	Metoda vychází ze zkušeností získaných s používáním jiných diagnostických metod (např. behaviorálně zaměřenými NFCS, IBCS). Je určena pro novorozence na ventilátoru. Chybějí bližší údaje o jejích psychometrických charakteristikách. Z praktického pohledu je k dispozici málo informací o její reálné klinické využitelnosti. Zatím se zdá, že je příliš pracná a časově náročná.

Tabulka 6. Komplexní hodnotící škály percepce bolesti u novorozenců (Johnson et al. 2003)

8.NIDCAP

Základy těchto postupů jsou obsaženy v principech individualizované péče o novorozence – NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program).

NIDCAP = Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (individuální vývojově zaměřená péče o novorozence a program sledování, hodnocení) má svůj počátek v 80 letech minulého století v Bostonu u Dr. Heidelise Als (psychiatr a psycholog na Harvard Medical School).

Nidcap je založen na poznání maturace, vývoje mozku in utero a na tzv. synaktivní teorii vývoje. Pro plod plod je považováno za kompetentní přirozené prostředí dělohy matky. Plod získává kožní a pohybové stimuly a podněty z plodové vody a plodových obalů. Děloha pomáhá udržet plodu jeho posturu. Prostředí dutiny děložní a nízká úroveň působení gravitace pomáhá motorickému vývoji plodu a činí jeho pohyby jemnějšími a více modulovanými (klidnými, tlumenými).

V principu NIDCAP znamená pozorování chování a jeho hodnocení a využití tohoto pozorování k poznání reakcí a interakcí novorozence v jeho evolučně nepřirozeném prostředí především jednotek intenzivní péče. Péči o dítě a prostředí je poté možno přizpůsobit požadavkům a nárokům konkrétního dítěte.

NIDCAP myšlenka je založena na úzké spolupráci s rodiči, na významné roli rodičů a spolupráci na úrovni personál, rodič, dítě.

Řada publikovaných prací (Als, Conneman, Westrup) prokazuje vývojová positiva principu NIDCAP péče, a to nejen na základě hodnocení neuromotorického vývoje předčasně narozených dětí (např. dle Baileyové), ale k dispozici jsou první práce, které hodnotí i pozitivní strukturální změny mozku pomocí zobrazovacích metod (především CT, NMR) u dětí, které byly ošetřovány v NIDCAP nemocnicích. **[56, 57, 58, 59, 60, 61]**

Senzorická saturace je nedílnou součástí základních principů NIDCAP přístupu.

Principem sensorické saturace, jak již bylo zdůrazněno, je analgetické působení na více úrovních, zahrnuje taktilní stimulaci, vizuální kontakt, vestibulární stimulaci, chuťovou, čichovou a zvukovou saturaci

Praktické provedení:

dítě v poloze na boku, flekční poloha, zrakový kontakt s dítětem, jemné masáže zad a taktilní kontakt s tváří dítěte, tichá mluva, desinfekce rukou gely s vůní, p.o. aplikace sacharózy. [67, 100]

Senzorická saturace na více úrovních efektivně blokuje nociceptivní transmisi (gate closed theory), jedná se o pravděpodobně o jeden z neúčinnějších způsobů prevence procedurální bolesti.

9. NÁVRH PROTOKOLU PREVENCE PROCEDURÁLNÍ BOLESTI

Jak již bylo uvedeno, prevence procedurální bolesti a terapie bolesti obecně je nejen medicínským požadavkem, ale i etickým imperativem péče o pacienty a o děti zvláště.

Na novorozeneckých jednotkách a odděleních se obecně používají v prevenci procedurální bolesti sacharóza či glukóza v koncentraci od 10 do 66%, efekt je zřejmý i u dětí pod 30 t.g., dokonce i u extrémně nezralých dětí od 24. týdne gravidity [30, 99]

Bylo publikováno více než 45 prací, spolehlivě prokazujících analgetický efekt cukrů, první randomizovaná práce byla publikována v roce 1995. Cukry se používají v objemech od 0,05 do 1,5 ml jednorázově či opakovaně (před, v průběhu a po bolestivém podnětu), optimálně v kombinaci s nenutritivním sáním.[120, 121, 122, 123]

Mechanismus působení je dán pravděpodobně nejen působením na opiátové receptory se zvýšením hladiny β endorfinů, ale velmi pravděpodobně i uvolněním insulinu a jeho následným působením na dopaminergní receptory v CNS, účinek závisí také na gestačním věku a vývoji interakcí mezi chuťovými drahami a drahami bolesti.

Rizika podávání cukrů jsou minimální, dosud byla popsána pouze v jedné studii vyšší incidence lehkých forem nekrotizující enterokolitidy u extrémně nezralých novorozenců , nicméně práce nebyla randomizována a výsledek dále nebyl potvrzen další prací.

Absolutní kontraindikace podávání cukrů není známa [81].

**Návrh protokolu - analgezie při bolestivých výkonech - sacharóza či glukóza +
nenutritivní sání (v souladu s protokolem AAP - Prevention and Management of Pain in
the Neonate: An Update Pediatrics Vol. 118 No. 5 November 1, 2006 pp. 2231 -2241)**

Indikace na jednotce intenzivní a resuscitační péče a intermediárním oddělení

- kapilární odběry
- venepunkce
- zavádění arteriálních katetrů, pupečních katetrů
- zavádění centrálních žilních katetrů
- odstraňování adhesivních náplastí
- intramuskulární injekce, subkutánní injekce
- další bolestivé výkony (evakuace abscesu, snesení kožního výrůstku, odsávání)

Indikace na úseku fyziologických novorozenců

- kapilární odběry (acidobasická rovnováha, glykemie) a venepunkce
- screening – odběr krve z paty
- perforace boltce při nasazování naušnic
- další bolestivé výkony (evakuace abscesu, snesení kožních výrůstků apod.)

Kontraindikace:

- prokázaná nekrotizující enterokolitida

Relativní kontraindikace:

- nutnost systémové farmakologické analgetické intervence

Provedení:

- lékárna nachystá námi požadovaný roztok sacharózy v příslušné koncentraci, na oddělení k dispozici 25% roztok sacharózy v 50 či 100 ml lahvičce

- objem podané látky během jednoho výkonu 0,1- 0,5 ml dle hmotnosti dítěte (sladký roztok podáván na šidítku, štětečku, injekční stříkačkou, případně na prstu)
- pro děti do 1 kg hmotnosti podaný objem 0,1 ml jednorázově, do 2kg 0,2ml, do 3 kg 0,3ml, do 4kg 0,4ml, nad 4kg 0,5ml
- způsob podání – 1-2 minuty před výkonem (+ v průběhu výkonu + je možno i 1-2 minuty po výkonu)
- současně nenutritivní sání (šidítko, štěteček), cukr lze podat p.o. i pomocí injekční stříkačky či na prstu

Poznámka

- jedno namočení šidítka do roztoku či na štětečku = cca 0,1 ml roztoku
- během dne podáno maximálně 2 – 3ml roztoku jednomu dítěti

Součástí analgetického protokolu je:

Environmentální strategie

- snížení hladiny hluku a světelných vjemů
- minimal handling
- tyto aktivity prokazatelně zabraňují epizodám tachykardie, desaturacím, prodlužují periody spánku a přispívají k normalizaci cirkadiánního rytmu

Behaviorální strategie

- polohování, polštáře, matrace, „klubíčko“, nebolestivé sensorické stimulační (taktilní, hlasové, čichové, chuťové, vizuální)
- tyto aktivity stimulují proprioceptivní, termoregulační a sensorické dráhy
- přispívají ke stabilizaci cyklu spánku a bdění, snižují epizody pláče po bolestivých podnětech

10. ELEKTRICKÁ VODIVOST KŮŽE

Ze všech parametrů percepce bolesti, zahrnujících vliv působení aktivace sympatiku, je v posledních letech nejvíce v centru pozornosti metoda sledování změn v hodnotách elektrické vodivosti kůže, resp. SCR (skin conductance response = odpovědi vodivosti kůže), v některých pracech je uváděna hodnota vrcholů hodnot za sekundu (peaks per sec.), PpS.

V databázi Pubmed v roce 2011 po zadání klíčových slov pain a skin conductance bylo přítomno 194 prací. Přibližně 50 prací se týkalo vlastního měření parametrů elektrické vodivosti kůže pomocí algesimetru (skin conductance algesimetry – SCA).

Vzhledem k nízké intra a interindividuální variabilitě paramaterů SCA se tato metoda jeví jako velmi vhodná pro použití u novorozenců všech gestačních kategorií.

Základním měřeným parametrem je SCR, jeho hodnota stoupá statisticky významně v průběhu kapilárního odběru z paty novorozence. Na základě těchto poznatků pak bylo vytvořeno níže uvedené schéma.

Bílá: 0.00-0.07 SCRů za sek.	Dítě klidné
Světle žlutá: 0.14 SCRů za sek.	Dítě klidné, minimální pohyby
Žlutá: 0.21-0.027 SCRů za sek	Dítě aktivní, sleduj dítě, práh bolesti/diskomfortu byl dosažen
Oranžová: 0.33 SCRů za sek.	Dítě pravděpodobně cítí bolest, sleduj dítě
Červená : 0,40 SCRů za sek. a více	Vnímání a pociťování bolesti se zvyšuje

Tabulka 7. Odpovědi vodivosti kůže (SCRs) / sek., zvyšující se v průběhu bolestivých procedur. (Roeggen I, Harrison D., Storm H.: Skin conductance variability between and within hospitalised infants at rest. Early Hum Dev. 2010,87; 37-42)

Hodnota SCR u spícího novorozence jakékoli gestační kategorie (stav vědomí a chování stupně 1 dle Prechtla) se pohybovala mezi 0,00 – 0,07 SCRů za sekundu (skin conductance

responses per sec.). Tato hodnota je v pracech popisována rovněž jako peaks per sec (vrcholy za sekundu).

Interindividuální variabilita byla nízká, maximálně 27%. Za hladinu, která signalizuje dosažení prahu bolesti byla stanovena hodnota minimálně 0,21 SCRs za sec. – viz Tab 7.

Tato hodnota byla stanovena na základě rozsáhlých měření SCRs před, v průběhu a po proběhnutí bolestivého stimulu a současně s měřením celé řady behaviorálních a fyziologických odpovědí na bolest (pláč, tvářové grimasování, změny srdeční frekvence, dechové frekvence, krevního tlaku) v průběhu let 2000-2011.

Bylo potvrzeno (Munster 2010, Perreira da Silva 2011), že SCRs nejsou ovlivněny gestačním věkem novorozence a mohou být spolehlivě použity od 24. týdne postkoncepčního věku.

Vzhledem k základnímu fyziologickému principu (změny kožní vodivosti jsou indukovány uvolněním acetylcholinu na postgangliových zakončeních sympatických nervů a jeho působením na muskarinové receptory a následných plněním ductů potních ekkrinních žláz), nejsou hodnoty SCRs ovlivněny změnami objemu cirkulující krve, léky, které ovlivňují cirkulaci (např betablokátory) ani teplotou prostředí či neuromuskulárními blokátory.

Dvě studie [82, 83] prokázaly, že senzitivita této metody v identifikaci střední a velké pooperační bolesti se pohybovala nad 90%, specificita nad 70%.

Metoda měření parametrů elektrické vodivosti kůže u novorozenců je předmětem disertační práce. Výsledky jsou předkládány v následujících kapitolách.

V předkládané práci je rovněž diskutován princip metody, metodika, výsledky, možnosti praktické implementace do praxe novorozeneckých pracovišť.

11. PRÁKTICKÁ ČÁST

V průběhu studia se autor zaměřil na několik oblastí, vztažených k základnímu tématu studia – nociceptivní stimulaci a efektivitě, validitě a použitelnosti metody měření změn parametrů elektrické vodivosti kůže jako objektivního parametru percepce bolesti u preverbálních jedinců.

Praktická část je rozdělena do dvou kapitol, vyjadřujících dva směry zaměření výzkumu.

11.1. Rozdíly v parametrech elektrické kožní vodivosti u dětí různých gestačních kategorií

V první kapitole praktické části se autor zaměřil na oblast nalezení rozdílů v parametrech elektrické kožní vodivosti mezi různými gestačními kategoriemi novorozenců v prevenci procedurální bolesti. Současně byly porovnávány parametry kožní vodivosti s některými vybranými fyziologickými parametry, jejichž změny lze v odpovědi na procedurální bolest očekávat. V tomto souboru byly zařazeny děti všech gestačních kategorií.

11.2. Analgetický potenciál různých typů a koncentrací cukerných roztoků

Ve druhé kapitole praktické části autor se svým týmem hodnotil použitelnost různých typů a koncentrací cukerných roztoků v prevenci procedurální bolesti u novorozenců a porovnával opět změny parametrů elektrické vodivosti kůže v odpovědi na bolestivý podnět při použití různých typů a koncentrací roztoků. Vzhledem k faktu, že v první kapitole praktické části nebyly prokázány rozdíly v odpovědi novorozenců různých gestačních kategorií na bolestivý podnět, měřeno změnami parametrů elektrické vodivosti kůže, v této práci byli randomizováni pouze доноšení novorozenci.

Soubory v obou částech výzkumu byly tedy rozdílné, proto autor rozdělil praktickou část do dvou kapitol s popisem metodiky, souborů a výsledků.

12. ZMĚNY ELEKTRICKÉ KOŽNÍ VODIVOSTI V DŮSLEDKU BOLESTIVÉHO STIMULU U NOVOROZENCŮ RŮZNÝCH GESTAČNÍCH KATEGORIÍ A SROVNÁNÍ SE ZMĚNAMI VYBRANÝCH FYZIOLOGICKÝCH PARAMETRŮ.

12.1. Úvod

V uplynulých 25 letech bylo publikováno více než 40 skórovacích schémat a hodnotících škál bolesti. Jen některé z nich byly obecně uznány jako validní, jejich obecnou charakteristikou je implementace behaviorálních a fyziologických parametrů, některá schémata zařazují navíc biologické a konceptuální faktory. Exaktní měření bolesti u neverbálních pacientů je stále nedokonalé. Bolest a agitovanost či stres nejsou někdy optimálně rozlišitelné. Stále chybí validní měření prolongované či chronické bolesti.

IASP považuje za validní pro hodnocení bolesti tyto škály: NIPS (Neonatal Infant Pain Scale), PIPP (Premature Infant Pain Profile), CRIES (Crying, Requires O₂, Increase vital signs, Expression, Sleepless) a NFCS (Neonatal Facial Coding System). NIPS a PIPP hodnotí akutní procedurální bolest, CRIES pak pooperační bolest. Pro hodnocení pokračující či přetrvávající bolesti je doporučována škála EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né). NFCS se jeví jako spolehlivá škála pro posouzení akutní i krátce trvající bolesti dle výrazu obličeje, která vyjadřuje vysokou specifitu již pro novorozence od 30 gestačního týdne [26], její realizace je ovšem obtížná a proto je méně využívána. Problémem všech skórovacích schémat je fakt, že nediferencují mezi jednotlivými gestačními kategoriemi dětí, tudíž nelze mnohá schémata univerzálně aplikovat na děti všech gestačních stáří.

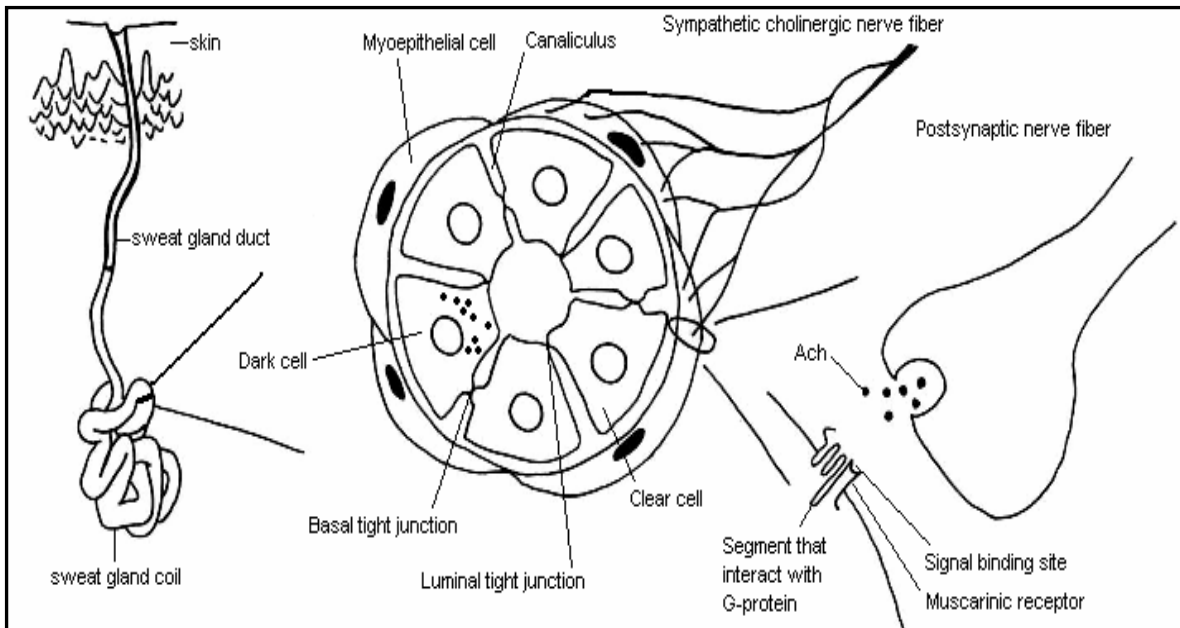
V současné době tedy neexistuje zlatý standard pro měření a hodnocení bolesti u těchto pacientů. Neschopnost či nemožnost verbalizovat bolest ovšem neznamená, že jedinec bolest necítí či nevnímá.

Jako vhodná objektivní metoda pro měření a hodnocení bolesti u novorozenců se jeví metoda měření změn parametrů elektrické kožní vodivosti (electrical skin conductance - ESC) a to pomocí algesimetru (skin conductivity algesimetry – SCA). [101, 102, 103, 104] Tato metoda se ukázala využitelnou pro individuální posouzení vhodné dávky anestetických preparátů. [108] Metoda poskytla téměř 90% senzitivitu a specifitu pro dospělé pacienty v celkové anestézii. [107]

Principem této metody jsou reakce sympatického nervového systému [105, 106], vzniklé v důsledku bolestivých změn, v tomto konkrétním případě způsobující tzv. emoční pocení. Tyto změny způsobují uvolnění acetylcholinu na zakončeních parasympatických vláken autonomního nervstva, který působí na muskarinové receptory. Tyto změny nejsou tedy ovlivněny nervosvalovými blokátory či aktivátory adrenergních receptorů či hemodynamickou variabilitou. [109, 111, 112, 113]

Většina sympatických postgangliových vláken jsou vlákna adrenergní a vylučují noradrenalin. Některá sympatická postgangliová vlákna jsou cholinergní, a to ta, která inervují ekrinní potní žlázy a některé cévy v kosterním svalstvu. Acetylcholin se váže na dva typy receptorů, a to nikotinové a muskarinové.

Následkem toho dochází k plnění duktů, vývodů potních žláz (s maximem hustoty na palmární straně ruky a plantární straně nohy), což má za následek zvýšení kožní vodivosti v této oblasti. Měřitelným projevem je snížení odporu kůže až do okamžiku reabsorpce potu. Tento proces je zaznamenám jako vrchol (peak) vodivosti. Peak vodivosti kůže je specifický pro impuls, který zvýšení vodivosti vyvolal. Jeho velikost (amplituda) závisí na intenzitě aktivace sympatiku. Změny v elektrické kožní vodivosti probíhají téměř okamžitě v reakci na bolestivý stimul, tedy do 0,7 – 2 sekund po impulsu.[113] Nejsou ovlivněny hemodynamickou variabilitou či neuromuskulární blokádou.



Obrázek 13. zakončení postgangliových parasympatických vláken, muskarinové receptory a ekkrinní potní žláza (Roeggen I, Harrison D., Storm H.: Skin conductance variability between and within hospitalised infants at rest. *Early Hum Dev.* 2010,87; 37-42)

Specifičnost této metody je založena na stimulu, který vyvolává bolestivou reakci novorozence a spouští aktivitu sympatického nervového systému. Měření kožní vodivosti (skin conductivity SC, případně skin conductivity algometry SCA) je obecně uznávanou metodou hodnocení emocionálního stavu novorozence a je úzce spojována s chováním a pláčem novorozence [111] - viz Prechtlova škála hodnocení bdělosti a chování novorozence [110].

SCA tedy v principu měří změnu vodivosti kůže (resp. zejména stratum corneum, které je za změny vodivosti nejvíce odpovědné) v reálném čase jako odpověď na bolestivý podnět.

Cílem této studie bylo stanovit, zda změny elektrické kožní vodivosti mohou být považovány za objektivní metodu pro měření a hodnocení bolesti u novorozenců různého gestačního stáří v závislosti na bolestivém stimulu a porovnat tyto změny se změnami vybraných fyziologických parametrů v průběhu bolestivého stimulu.

12.2. Cíle práce

Bolest u novorozenců je globálně chápána jako velmi nežádoucí jev. Mnohými výzkumy bylo potvrzeno, že bolest cítí jak zralí novorozenci tak i novorozenci předčasně narození. Doposud však neexistuje objektivní metoda hodnocení bolesti právě u těchto pacientů, kteří prozatím nemohou svou bolest verbalizovat.

Cíle práce:

- a) posoudit možnost využití měření změn elektrické kožní vodivosti jako objektivního hodnotícího kritéria vnímání bolesti u novorozenců.
- b) vzhledem k tomu, že prožívání bolesti ovlivňuje i fyziologické funkce organismu, bylo dalším cílem zjistit vztah mezi změnami kožní vodivosti a změnami vybraných fyziologických parametrů.

12.3. Soubor pacientů

Studie se zaměřila na novorozence jednotky intenzivní péče (JIP), intermediární péče (IMP) a novorozence z oddělení rooming-in (RI) z neonatologického oddělení KNTB ve Zlíně. Všechny děti se narodily v první polovině roku 2010 na výše zmíněném pracovišti a před jejich zařazením do studie byl od rodičů získán informovaný souhlas s provedením měření. (viz příloha).

Do studie bylo zahrnuto celkem 57 novorozenců, narozených v Krajské nemocnici Tomáše Bati ve Zlíně v první polovině roku 2010. Novorozenci byli dle gestačního stáří rozděleni do 3 následujících skupin:

- skupina A: 41+6 – 36+0 (19 novorozenců)
- skupina B: 35+6 – 32+0 (25 novorozenců)
- skupina C: 31+6 – 25+0 (13 novorozenců)

12.4. Metoda

12.4.1. Princip měření a přístrojové vybavení

Vlastní provedení metody spočívá v měření bolestivé odpovědi hodnocením jednotlivých parametrů ESC pomocí algesimetru (přístroj k měření odpovědi na bolestivý podnět změnou vodivosti kůže). V prezentované studii byl použit přístroj MedStorm Algesimeter, pracující na principu měření intenzity bolesti a jejího trvání pomocí změn vodivosti kůže a to v reálném čase jako odpověď na bolestivý stimul.

Měřené parametry algesimetrie (v závislosti na zvoleném softwarovém módu - viz dále):

- množství vrcholů změn vodivosti kůže za časovou jednotku – peaks per second v Hz (Hertz), při aktivaci kožního sympatiku jsou potní žlázy, resp. dukty – vývody potních žláz na ploskách nohou a ve dlaních naplňovány potem, v tom okamžiku klesá odpor kůže (resistence) a stoupá vodivost kůže a je zvýšena až do okamžiku reabsorpce potu, tento proces na SCA je zaznamenán jako vrchol (peak) vodivosti
- průměr vrcholů – average v uS (mikrosiemens) - ze všech vrcholů za časovou periodu
- rise time – uS/s – rychlost náběhu vrcholu - měří se jako průměr všech hodnot za časovou periodu
- area huge peaks (uS/s) – v grafické podobě na monitoru se realizuje horizontální linie na úrovni minima prvního vrcholu hodnota je průměrem ploch všech vrcholů nad linií – vhodná pro mod anestezie (u novorozenců možno použít, zatím bez definovaného profitu)
- area small peaks (uS/s) – spojnice dvou nejnižších sousedících bodů, area je pak všechna plocha nad touto spojnici, opět vhodná spíše pro anestetický mód
- area under curve (uS/s) – je větší ze dvou výše popsaných ploch

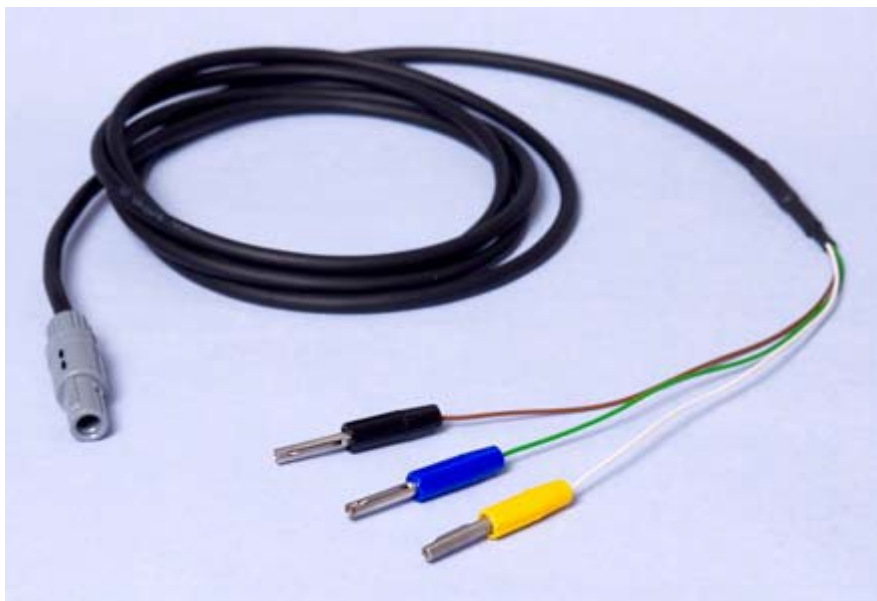
V softwarovém módu pro měření změn elektrické vodivosti kůže pro novorozence se stanovuje primárně hodnota PpS, dostupná je možnost i ostatních měření.

Kvalita signálu – není měřenou hodnotou, pokud kvalita signálu klesne pod určitou hodnotu, pak je měřící pole odlišně zbarveno.

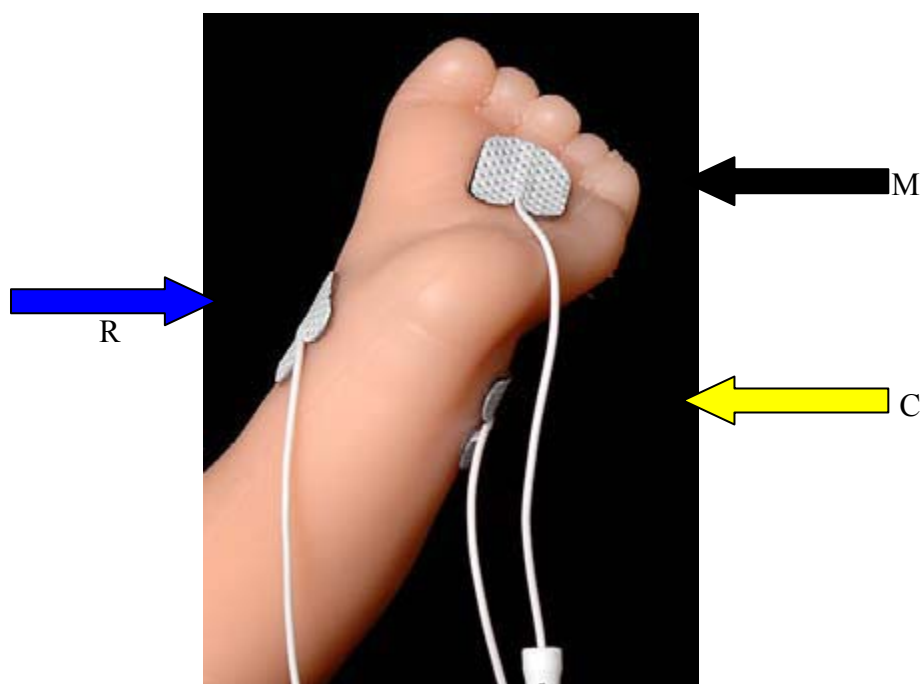


Obrázek 14. MedStorm Algesimeter (Med-Storm Stress Detector User Manual, Version 1.0 English, Europe, Part number 4001, www.med-storm.com)

K měření se standardně využívá tři samolepících AgCL elektrod: C – current (žlutá), R – reference (modrá) a M – measure (černá), které jsou umístěny na kůži do míst s maximální hustotou potních žláz, to znamená na dlaň ruky u větších dětí a dospělých nebo plosku nohy u novorozenců.



Obrázek 15. Samolepicí AgCl elektrody (Med-Storm Stress Detector User Manual, Version 1.0 English, Europe, Part number 4001, www.med-storm.com)



Obrázek 16. Zapojení měřicích elektrod na plosce nohy dítěte. C – current (žlutá), R – reference (modrá) a M – measure (černá) (Med-Storm Stress Detector User Manual, Version 1.0 English, Europe, Part number 4001, www.med-storm.com)

Pro měření je rozhodující plocha kůže pod měřicí elektrodou M, neboť hodnota vodivosti reflektuje množství a aktivitu potních žláz pod touto elektrodou.

Příslušný software je možné využít u čtyř aplikačních skupin:

- k měření a objektivizaci bolesti a škodlivých podnětů zralých a nezralých novorozenců
- pro pacienty v průběhu anestézie
- pro měření a objektivizaci pooperační bolesti a škodlivých podnětů u pacientů na jednotkách intenzivní péče
- pro vědecké účely.

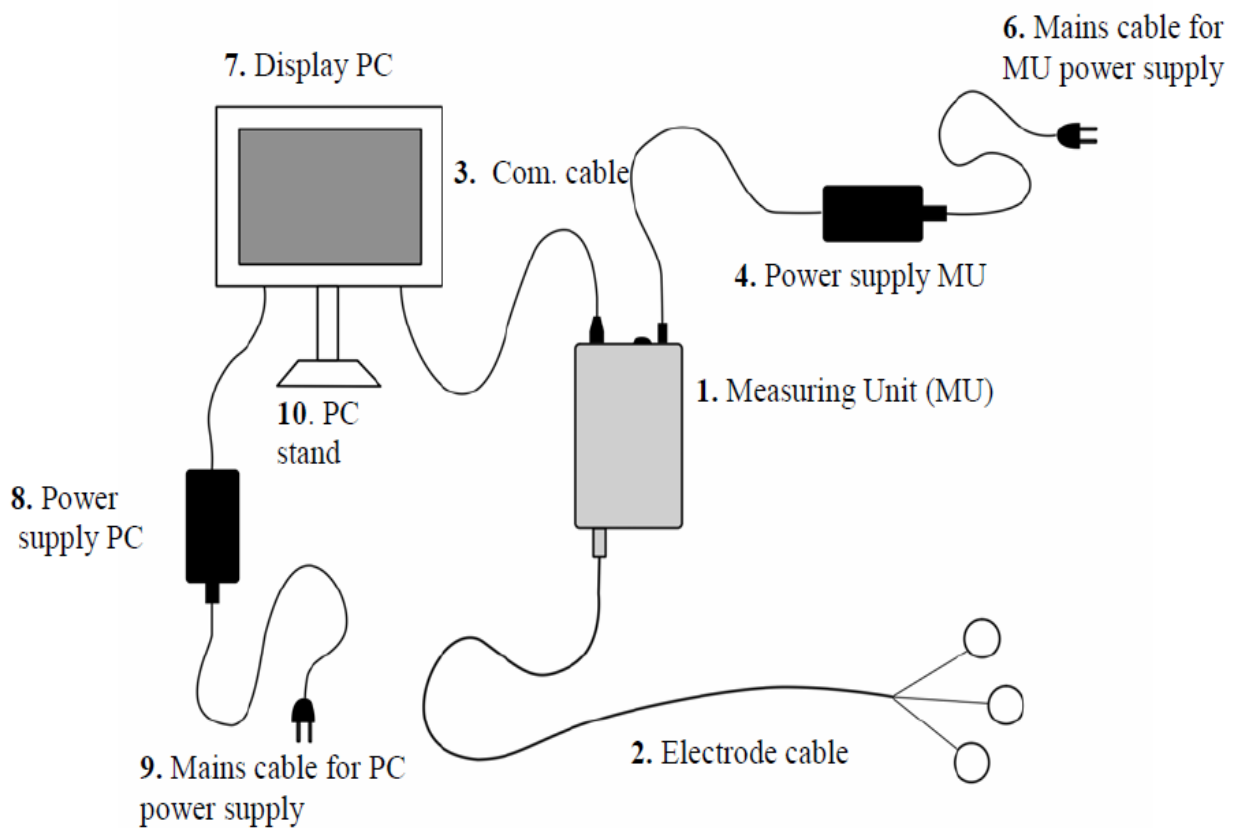
Přístroj umožňuje měření v módu pro novorozence, tzv. „preterm“ mód, který vyhodnocuje následující parametry: Peaks per second – Hz (PpS), Area under curve - $\mu\text{S}/\text{sec}$ a Area small peaks - $\mu\text{S}/\text{sec}$ (ASP). Jednotkou vodivosti je udáván jeden mikrosiemens ($\mu\text{S}/\text{sec}$). Měřenou periodou je nejčastěji doba 15 sekund a aktualizace hodnot probíhá každou vteřinu. Je nutno vědět, že měřené parametry se mění s behaviorálním stavem dítěte. Bolestivý podnět vede k okamžitému zvýšení vodivosti kůže a zvýšení hodnoty PpS. Pokud bolestivý stimulus ustoupí, okamžitě dochází ke snížení kožní vodivosti a poklesu PpS. Ostatní módy u novorozenců prozatím nebyly zkoumány.

12.4.2. Fyzikální princip.

Měřicí jednotka zpracovává údaje z elektrod C a R a využívá zpětnovazebný mechanismus tak, aby na základě získaných údajů bylo zajištěno dodání konstantního a přesného střídavého napětí mezi elektrody M a R. Tento zpětný proud z měřicí elektrody je zaznamenáván a jeho hodnoty představují přímou informaci o vodivosti kůže. Software má schopnost odfiltrovat artefakty a šum ze zaznamenaných hodnot střídavého napětí tak, aby byly zaznamenány co nejpřesnější informace o vodivosti kůže. Systém je schopen měřit hodnoty vodivosti v rozsahu 1 – 200 μS s úrovní šumu pod 0.002 μS . Současně má měřicí jednotka schopnost

zaznamenávat chyby v měření, jako jsou odlepení elektrody, interference s jinými elektrickými přístroji, případně použití elektrokoagulace.

Přístroj je schválen Evropskou komisí pro vyhlášení shody (Declaration of Conformity).



Obrázek 17. Schéma zapojení měřicí jednotky a měřicího okruhu (Med-Storm Stress Detector User Manual, Version 1.0 English, Europe, Part number 4001, www.med-storm.com)

12.5. Charakteristika souboru

Měření bylo realizováno za různě dlouhou dobu po porodu. U novorozenců byly hodnoceny fyziologické a konceptuální parametry. Mezi hodnocené fyziologické parametry byla zařazena srdeční akce (AS), saturace hemoglobinu kyslíkem (satO_2) a krevní tlak (TK) měřený invazivní či neinvazivní metodou. Za konceptuální parametry považujeme v této studii gestační týden v době narození novorozence a charakteristiku bdělosti, resp. chování a

stavu vědomí dle Prechtla (neurobehavioural score). Dle gestačního týdne byli novorozenci rozděleni do následujících skupin: skupina A: 41+6 – 36+0 (19 novorozenců), skupina B: 35+6 – 32+0 (25 novorozenců), skupina C: 31+6 – 25+0 (13 novorozenců).

Dle Prechtla rozdělujeme novorozence na základě parametrů chování, bdělosti a úrovně vědomí do kategorií 1 – 5.

Do 1. kategorie jsou zařazeny děti, které mají zavřené oči, pravidelně dýchají a nevyskytují se u nich pohyby, do 2. kategorie spadají děti, které mají rovněž zavřené oči, ale nepravidelně dýchají a jsou u nich patrné drobné pohyby. Do 3. kategorie patří děti s otevřenými očima, ale bez pohybů, do 4. kategorie zařazujeme děti s otevřenými očima a velkými pohyby a do poslední 5. kategorie spadají křičící, neklidné děti s otevřenými očima.

Abychom předešli zkreslení výsledků, byly pro účely této studie vybrány děti spadající pouze do 1. nebo 2. kategorie dle Prechtla v klidové fázi před zahájením měření, neboť je spolehlivě prokázáno, že stav a úroveň chování a vědomí ovlivňuje odpověď pacienta na bolestivý podnět.

Podstatou studie bylo měření bolestivé odpovědi hodnocením jednotlivých parametrů kožní vodivosti v módu „preterm“, tj. PpS, Area Under Curve a ASP. Bolestivým podnětem bylo porušení kožní integrity při kapilárním krevním odběru pro účely povinného screeningového vyšetření. U pacientů na umělé plicní ventilaci nebyl hodnocen žádný jiný bolestivý parametr. Souběžně s měřením ESC probíhalo měření fyziologických a konceptuálních parametrů (viz výše). Doba hodnocení ESC po narození nehraje zásadní roli, avšak zvláště u nezralých novorozenců bylo měření realizováno až ve věku několika dnů, v čase, kdy byly děti tlakově i cirkulačně stabilní.

12.6. Metodika měření

Vlastní měření probíhalo ve třech následujících fázích:

Nejdříve byla provedena identifikace pacienta. Po identifikaci pacienta následovalo jeho zařazení do příslušné skupiny dle výše uvedených konceptuálních parametrů (dle gestačního stáří a Prechtlovy škály hodnocení bdělosti). V průběhu přípravy došlo k vyloučení škodlivých vlivů, které by mohly zkreslit výsledky měření, např. zpocení dítěte či aplikace některých léčiv. Následovala instalace elektrod na plosku nohy dítěte do definovaných oblastí. Elektrody i ploska nohy byly předem očištěny fyziologickým roztokem. Další příprava pacienta spočívala v instalaci saturačního čidla a manžety pro měření TK.

Na závěr přípravy byly do softwarového programu MedStorm vloženy základní údaje o pacientovi – iniciály, datum měření, gestační (postkoncepční) věk v okamžiku narození, věk po narození (postnatální) a Prechtl skóre. Přípravná fáze trvala zhruba 5 minut před bolestivým stimulem.

A) Klidová – předbolestivá fáze: Další fáze trvá 5 minut před vlastním bolestivým podnětem. V této fázi probíhá první měření změn elektrické kožní vodivosti. Záznam MedStorm se natáčel po dobu 2 minut a po této době byl nakrátko přerušen. Paralelně se záznamem SC byly měřeny i parametry SatO₂, AS, TK a byly zaznamenány případné změny skóre dle Prechtla. Abychom předešli zkreslení výsledků v důsledku neklidu dítěte (hodnocení stavu chování, vědomí a bdělosti dle Prechtla – stupně 3-5), zařazeny byly pouze děti s hodnocením Prechtl 1 či 2, tedy děti spící, případně bdělé, ale klidné, bez spontánních motorických projevů. AS i SatO₂ byly zaznamenávány po dobu 2 minut. Na konci předbolestivé fáze, zhruba 2 minuty před vlastním bolestivým stimulem, byl pacientovi podán 25% roztok sacharózy v objemu 0,1 – 0,5 ml per os na dudlík nebo štětičku přesně v souladu s protokolem prevence bolesti na neonatologickém oddělení KNTB. Přesný objem byl stanoven dle gestačního věku pacienta, a to 0,1 ml novorozencům gestačně nejmladším a 0,5

ml zralým donošeným novorozencům, v souladu s protokolem prevence procedurální bolsti, přijatém na novorozeneckém oddělení KNTB ve Zlíně

B) Bolestivá fáze: Navazuje bezprostředně na fázi předcházející. Jedná se o fázi, ve které probíhá vlastní bolestivý podnět, jímž je kapilární krevní odběr. Současně se zahájením bolestivého stimulu je spuštěno i zaznamenávání změn ESC pomocí MedStorm algosimetru. Záznam byl spuštěn po dobu 90 – 120 sekund., nicméně pro účely práce a pro matematicko-statistické vyhodnocení jsme brali v úvahu pouze hodnoty algosimetrických parametrů, zaznamenaných v průběhu prvních 15 sekund po bolestivém stimulu a po spuštění záznamu přístroje. Měření SatO_2 a AS jsou zaznamenávány ještě celou minutu po skončení odběru. V této fázi je rovněž zaznamenán i TK: neinvazivní krevní tlak oscilometricky je hodnocen 1 minutu po skončení odběru, invazivní je pak zaznamenáván od počátku odběru až do doby 1 minuty po skončení odběru. Vyhodnocování Prechtlovy škály bdělosti probíhá na počátku odběru, v okamžiku skončení odběru a v čase za 1 minutu po skončení odběru. V době 1 minuty po skončení odběru jsou ukončena veškerá měření a je vypnut přístroj MedStorm. Následuje 3- 5 minutový interval po bolestivém stimulu kdy dochází k uklidnění dítěte.

C) Klidová – pobolestivá fáze: Fáze začíná v době 10 minut po bolestivém stimulu. Opět bylo na dobu 1 minuty spuštěno zaznamenávání změn ESC. Současně s přístrojem MedStorm byly měřeny fyziologické parametry SatO_2 , AS a krevní tlak. Jednorázově pak byla změřena hodnota krevního tlaku oscilometricky. Vždy je třeba vyhodnocovat Prechtlovu stupnici chování, neboť při změně chování či stavu dítěte se mění hodnoty PpS.

12.7. Matematicko-statistické vyhodnocení

Pomocí Q testu byli ze statistického šetření vyloučeni novorozenci, u nichž byl některý ze stanovených parametrů odchýlen. Grafy a základní statistické parametry byly stanoveny pomocí programu STATISTICA. Ve stejném programu byly vypočteny také hodnoty

Spearmanova korelačního koeficientu. Ke stanovení vlivu jednotlivých parametrů na hodnotu ASP a PpS byl použit smíšený lineární model (Mixed Linear Model) v programu SAS pro Windows verze 9.1.2. Jako pevné efekty byly použity: gestační týden a interakce mezi fází pokusu a hodnotou Prechtlovy škály. Jako náhodný efekt byl použit vliv jedince.

12.8. Výsledky

Studie měla dva hlavní cíle.

Prvním cílem bylo posouzení možnosti využít měření parametrů kožní vodivosti jako objektivní hodnotící kritérium vnímání bolesti u novorozenců.

Druhým cílem pak bylo stanovení vztahu změn kožní vodivosti ke změnám vybraných fyziologických parametrů. Do studie bylo zahrnuto celkem 57 novorozenců neonatologického oddělení KNTB ve Zlíně, narozených v první polovině roku 2010. Jedním ze sledovaných parametrů byl vliv gestačního stáří, a proto byli novorozenci rozděleni do tří skupin A, B a C. Skupinu A tvořili novorozenci narození v období od 41+6 do 36+0 t.g., což představovalo celkem 19 novorozenců, skupina B tvořila novorozence narozené v rozmezí od 35+6 do 32+0 t.g., která představovala 25 novorozenců a skupinu C tvořili novorozenci narození v období od 31+6 do 25+0 t.g., celkem 13 novorozenců.

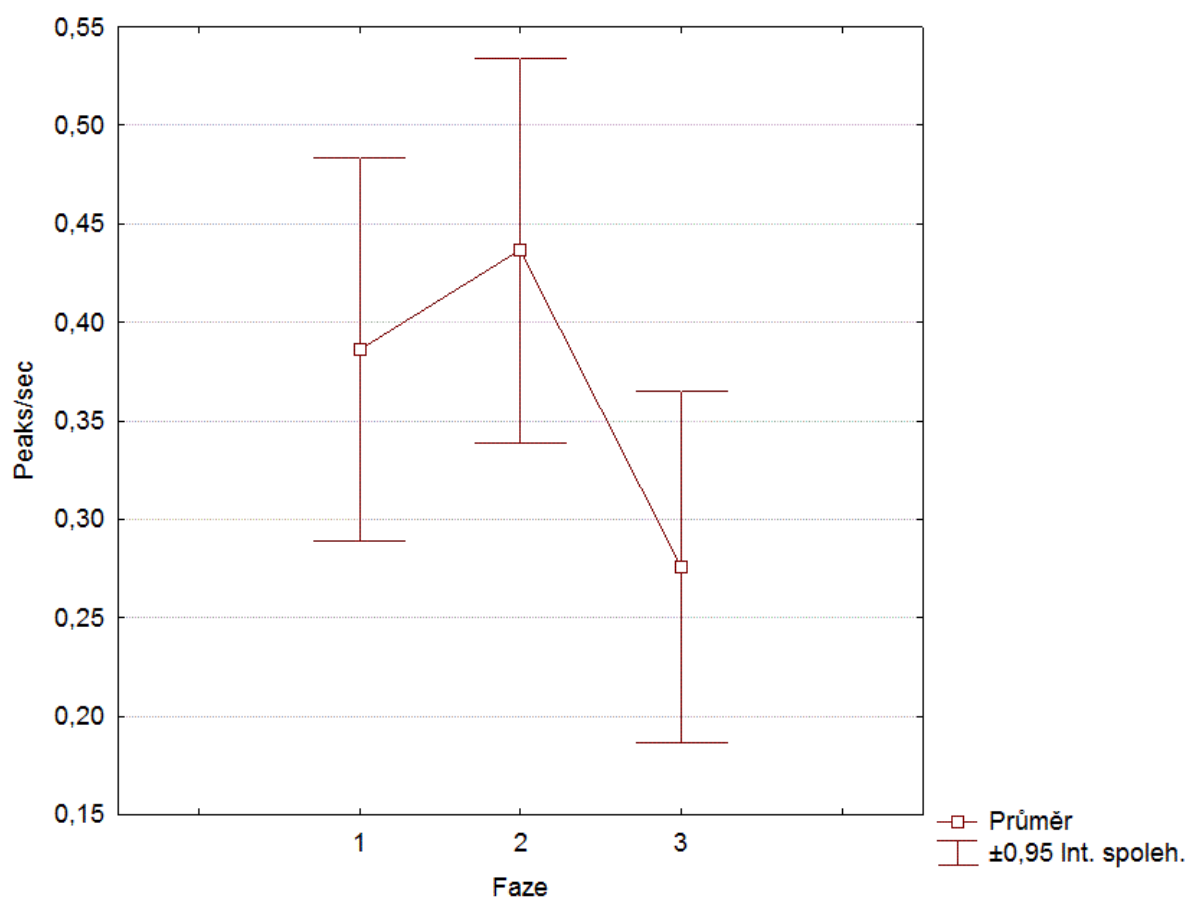
Ačkoliv existuje celá řada postupů pro hodnocení bolesti [115], jsou tyto metody pro nonverbální pacienty nepoužitelné. To se odráží i ve stanovisku International Association of Study of Pain – IASP, která za validní uznala jen některé z nich. Jedná se o metody, které implementují jak behaviorální tak fyziologické parametry (NIPS, PIPP, CRIES, NFCS) a některé navíc zařazují i biologické a konceptuální faktory.

S ohledem na dříve publikované práce jsme pro účely této studie zvolili metodu hodnocení bolesti založené na měření změn elektrické kožní vodivosti v závislosti na bolestivém stimulu. Principem metody je aktivace sympatického nervového systému, který se projeví zvýšením

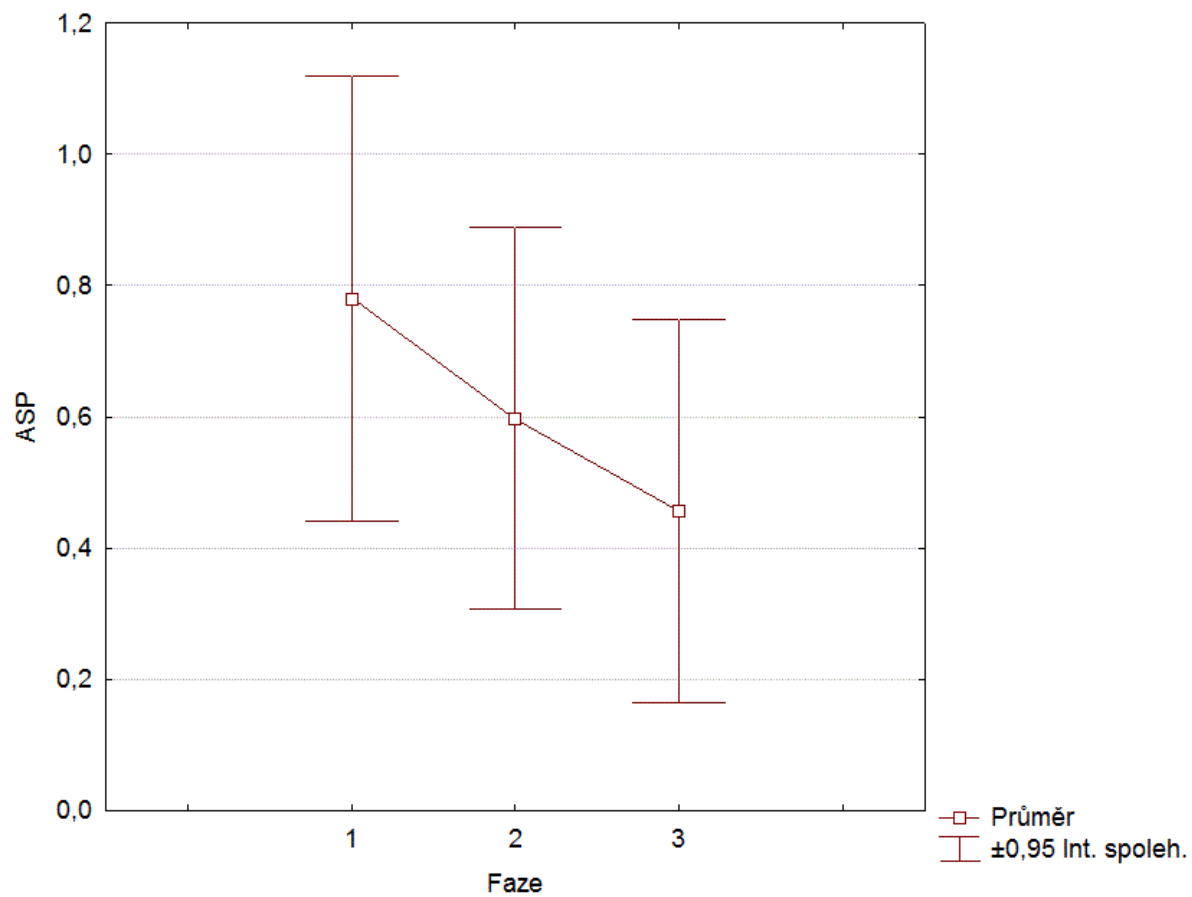
kožní vodivosti a je zaznamenáván jako peak, jehož amplituda vyjadřuje míru intenzity aktivovaného sympatiku. Tato metoda hodnocení bolesti je uznávanou metodou pro hodnocení emocionálního stavu novorozence, se kterou úzce souvisí i Prechtlova škála pro hodnocení bdělosti a chování novorozence.

Výsledky, popisující hodnoty parametrů Area Small Peaks (ASP) a vrcholy odpovědi za sekundu (PpS) vzhledem k jednotlivým fázím pokusu a úroveň vědomí a chování dle Prechtla, vyjadřují grafy 2 a 3. a tabulka č. 8. (grafy: Peaks_Fáze a ASP_Fáze)

Graf 2: Peaks_Fáze (Hodnocení průběhu měření parametrů vrcholy odpovědi za sekundu [peaks/sec] v jednotlivých fázích pokusu)



Graf 3: ASP_Fáze (Hodnocení průběhu měření algezimetrického parametru Area small peaks [ASP] v jednotlivých fázích pokusu)



Tabulka 8. LSM \pm SD parametrů ASP a Peaks/sec v jednotlivých fázích pokusu a korelace s úrovní stavu vědomí a chování dle Prechtla.

Fáze	Prechtl	ASP	Peaks/sec/sec
Klidová předstimulem	1	0,6786 \pm 0,2478	0,2907 \pm 0,07409 [*]
Klidová předstimulem	2	0,8158 \pm 0,2101 [*]	0,4502 \pm 0,06343 ^{**a}
Klidová předstimulem	3	0,04172 \pm 1,1382	0,5429 \pm 0,3315
Bolestivý stimul	1	0,07337 \pm 0,8026	0,2915 \pm 0,2355
Bolestivý stimul	2	0,3877 \pm 0,2531	0,4058 \pm 0,07520 ^a
Bolestivý stimul	3	0,7359 \pm 0,3143	0,5401 \pm 0,09342 ^{**a}
Bolestivý stimul	4	0,9417 \pm 0,3303	0,4228 \pm 0,09646 ^a
Bolestivý stimul	5	0,2627 \pm 0,5083	0,4605 \pm 0,1489 ^a
Klidová poststimulu	1	0,3050 \pm 0,2230 ^{**}	0,1877 \pm 0,06729 ^b
Klidová poststimulu	2	0,5950 \pm 0,2309	0,3903 \pm 0,06953 ^a
Klidová poststimulu	3	0,06923 \pm 0,8020	0,1155 \pm 0,2349

Poznámka: Rozdílné indexy ve sloupcích určují statisticky průkazné rozdíly $P \leq 0,1$

(^{*}, ^{**}); $P \leq 0,05$ (^a, ^b).

V klidové fázi před bolestivým stimulem (+ Prechtl 1) byly naměřeny průměrné hodnoty ASP 0,6786 a PpS 0,2907. Zatímco pokud byl novorozenec před zahájením pokusu hodnocen stupněm Prechtl 2, byla průměrná naměřená hodnota ASP 0,8158 a PpS 0,4502. Stejná fáze pokusu v kombinaci s hodnocením Prechtl 3 však měla průměrné hodnoty ASP 0,04172, ale její směrodatná odchylka činila 1,1382. Tento vysoký rozdíl poukazuje na vysokou variabilitu získaných hodnot ASP mezi novorozenci. Průměrná hodnota PpS byla 0,5429. V druhé fázi pokusu, ve které probíhal bolestivý stimul a dítě bylo hodnoceno stupněm Prechtl 1, byla naměřena průměrná hodnota ASP 0,07337 a PpS 0,2915. Směrodatná odchylka u ASP zde činila 0,8026, což opět poukazuje na vysokou variabilitu v získaných hodnotách ASP mezi

novorozenci. V kombinaci bolestivé fáze pokusu a stupně Prechtl 2 byly naměřeny průměrné hodnoty ASP 0,3877 a PpS 0,4058, zatímco u stupně Prechtl 3 činilo ASP 0,7359 a PpS 0,5401 a u stupně Prechtl 4 byly hodnoty ASP 0,9417 a PpS 0,4228. Při Prechtl 5 byla průměrná hodnota ASP nejnižší, a to 0,2627 a hodnota PpS 0,4605. Ve třetí fázi pokusu v kombinaci se stupněm Prechtl 1 byly naměřeny průměrné hodnoty ASP 0,5950 a PpS 0,1877, kdežto při stupni Prechtl 2 byla průměrná hodnota ASP 0,5950 a PpS 0,3903. Ve spojení klidové poboletivé fáze a stupně Prechtl 3 byly získány průměrné hodnoty ASP 0,06923 a PpS 0,1155. Směrodatná odchylka u ASP, která činí 0.8020, znovu poukazuje na vysokou variabilitu v dílčích hodnotách ASP.

Statisticky blížíci se průkaznosti byly však pouze rozdíly mezi klidovou fází před stimulem při Prechtl 2 a klidovou fází po stimulu při Prechtl 1 u ASP což svědčí o nízké vypovídací hodnotě tohoto ukazatele s ohledem na fázi a hodnotu ukazatele úrovně chování a vědomí dle Prechtla. O něco vyšší vypovídací hodnotu má s ohledem na výsledky prezentované v tabulce 9. PpS oproti ASP.

Tabulka 9. Spearmanův korelační koeficient pro rozdíly v hodnotách studovaných parametru v jednotlivých, určených fázích pokusu.

Fáze 1	sat02	AS	Prechtl	ASP	Peaks/sec
sat02	1,00	-0,10	-0,20	0,09	0,02
AS	-0,10	1,00	-0,02	-0,06	-0,09
Prechtl	-0,20	-0,02	1,00	0,08	0,02
ASP	0,09	-0,06	0,08	1,00	0,68 *
Peaks/sec	0,02	-0,09	0,02	0,68 *	1,00
Fáze 2	sat02	AS	Prechtl	ASP	Peaks/sec
sat02	1,00	-0,13	-0,12	-0,13	-0,04
AS	-0,13	1,00	0,13	-0,22	-0,15
Prechtl	-0,12	0,13	1,00	0,25	0,13
ASP	-0,13	-0,22	0,25	1,00	0,75 *
Peaks/sec	-0,04	-0,15	0,13	0,75 *	1,00
Fáze 3	sat02	AS	Prechtl	ASP	Peaks/sec
sat02	1,00	0,08	-0,26	-0,15	-0,10
AS	0,08	1,00	0,14	-0,05	0,02
Prechtl	-0,26	0,14	1,00	0,39 *	0,37 *
ASP	-0,15	-0,05	0,39 *	1,00	0,90 *
Peaks/sec	-0,10	0,02	0,37 *	0,90 *	1,00

Poznámka: * Označené korelace jsou významné na hladině $p < 0,05000$

satO2 – saturace hemoglobinu kyslíkem, AS – srdeční akce, Prechtl – stav, úroveň bdělosti a chování dle Prechtla, peaks/sec – vrcholy odpovědi za sekundu, ASP – area small peaks

Zde se vyskytují rozdíly blížíící se statistické průkaznosti ($P \leq 0,1$), a to u hodnot PpS mezi klidovou fází před stimulem a současné hodnotě Prechtl 1 a Prechtl 2 a také mezi klidovou fází před stimulem při hodnotě Prechtl 1 a bolestivou fází při hodnotě Prechtl 3. Za statisticky průkazné ($P \leq 0,05$) můžeme považovat rozdíly mezi klidovou fází po bolestivém stimulu při současné hodnotě Prechtl 1 a následujícími: klidová fáze před stimulem (1. fáze) a Prechtl 2, bolestivá fáze (2. fáze) při hodnotě Prechtl 2, 3, 4 a 5 a klidovou fází po stimulu (3. fázi) při hodnotě Prechtl 2. Z výsledků je tak patrné, že není možné stanovit bazální hodnotu kožní vodivosti.

12.9. Diskuse

V písemnictví existuje řada prací, zaměřujících se na problematiku percepce bolesti u dětí. Storm v roce 2000 publikuje práci, provedenou na dvaceti předčasně narozených novorozencích (gestační týden 29-35) [102]. Autorka zkoumala parametry kožní vodivosti v závislosti na vzniku bolestivého stimulu, jímž byl odběr krve z paty novorozence. Měření probíhalo v rozmezí 1. a 25. dne po porodu. Stejně jako v naší práci i studie provedená Storm a kol. prokazuje zvyšující se frekvenci PpS během bolestivého stimulu. Před bolestivým stimulem a po něm se PpS nevyskytovaly. To odpovídá našim výsledkům prezentovaným v grafu Peaks_Faze. Storm ve své studii, stejně jako my, nedokázala stanovit bazální hodnotu SC, pouze popsala zvýšení bazální linie v průběhu bolestivého stimulu, která přetrvávala i v klidové fázi po stimulu. Tyto výsledky Storm popisuje i v jedné z jejích dalších prací z roku 2008 [108]. Stejně závěry ve své práci uvádí i autoři Harrison, Boyce, Loughnan et al. [117], kteří kvůli velké variabilitě ve změnách kožní vodivosti doporučují další studie. Na variabilitu poukazuje i další studie autorů Hellerud a Storm [118], kteří ve své studii porovnávali změnu kožní vodivosti i chování novorozenců předčasně narozených i rozených v termínu. Ve své práci popisují vliv bolestivé i taktilní stimulace na změny v kožní vodivosti. Ve výsledcích své práce rovněž potvrzují zvýšení kožní vodivosti v průběhu bolestivého stimulu.

Sledovaným konceptuálním parametrem v této studii byl i gestační věk. Nezralí novorozenci jsou také schopni vnímat bolest. [77] Vedení bolestivých podnětů je velmi dobře vyvinuto jak u zralých tak i nezralých novorozenců. U nezralých novorozenců však nejsou zcela vyvinuty modulační mechanismy, díky kterým se novorozenec vyrovnává s bolestivými stimuly. [73, 91] Bolestivé stimuly u nezralých novorozenců vedou ve svém důsledku k hyperalgeziím či allodynii. [79, 80, 92] Pouze minimum hodnotících škál bolesti se ovšem specifikuje na bolest předčasně narozených dětí. [116]

Tabulka č. 10 popisuje vliv gestačního stáří na reakci na bolestivý stimul. Zde jsou opět popisovány parametry ASP a PpS.

Ve skupině A byla naměřena průměrná hodnota ASP 0,5310 a PpS 0,4378, kdežto ve skupině B tvořila průměrná hodnota ASP 0,5512 a PpS 0,3583 a ve skupině C činila průměrná hodnota ASP 0,2160 a PpS 0,3117. V uvedených výsledcích se nevyskytl žádný statisticky průkazný rozdíl, z čehož vyplývá, že gestační věk nemá vliv na hodnoty ASP a PpS.

Autorka Storm se ve své studii z roku 2000 rovněž zaměřuje na vliv gestačního stáří. Ve své studii popisuje pozitivní signifikantní asociace mezi parametry gestačního stáří a počtem a amplitudou peaků. V souladu s naší studií však tvrdí, že neexistuje významná korelace mezi gestačním stářím a PpS v průběhu bolestivého stimulu. Stejně tak gestační stáří dle Storm nepůsobí ani na bazální úroveň kožní vodivosti a ani neovlivňuje behaviorální stav novorozence v průběhu bolestivého stimulu.

Při klasifikaci bolesti je možné využívat i sledování změn některých některé fyziologických parametrů. Nejvíce užívanými fyziologickými parametry jsou hodnoty akce srdeční, krevního tlaku, kyslíkové saturace, srdeční frekvence, svalového napětí, nitrolebního tlaku a stav spánku a bdění. [55, 97, 98]

Srovnání parametrů elektrické kožní vodivosti (ESC) s vybranými fyziologickými parametry nebylo dosud studováno. Z výsledků je patrné, že nebyly nalezeny korelace mezi hodnotami fyziologických parametrů a hodnotami ESC (tabulka 9 a 11), a to ani u posunu parametrů kožní vodivosti mezi jednotlivými fázemi (tabulka 9), ani mezi fázemi samotnými (tabulka 11).

Za statisticky významné můžeme označit pouze korelace mezi hodnotami ASP a PpS, nikoliv však vůči fyziologickým parametrům. Ve fázi 2 – 1 činí vzájemná korelace mezi ASP

a PpS 0,51, ve fázi 2 – 3 byla změřena korelace 0,46 a ve fázi 1 – 3 činila tato korelace hodnotu 0,62.

Jako statisticky významnou můžeme označit zápornou hodnotu korelace mezi parametry satO₂ a PpS, jejíž hodnota je -0,33 na hladině průkaznosti 0,05, avšak pouze v posunu mezi fázemi 2 a 1 (tab. 9).

Statisticky průkazné korelace se vyskytly pouze mezi hodnotami ESC vzájemně, tedy mezi parametry ASP a PpS. Při posunu těchto parametrů mezi jednotlivými fázemi (tab. 9) byla vzájemná korelace ve fázi 2 – 1 0,51, ve fázi 2 – 3 představovala hodnotu 0,46 a ve fázi 1 – 3 činila vzájemná korelace hodnotu 0,62. Vzhledem k jednotlivým fázím pokusu, které popisuje tabulka 3, se vyskytly statisticky významné korelace opět pouze mezi parametry SC vzájemně. Ve fázi 1 činila korelace mezi ASP a PpS 0,68, ve druhé fázi představovala hodnotu 0,75 a ve třetí fázi hodnotu 0,90. Ve třetí fázi existuje statisticky významná korelace i mezi parametry ESC a hodnotami škály dle Prechtla. Statisticky významná korelace na hladině průkaznosti 0,05000 mezi parametry PsP a Prechtl představovala hodnotu 0,37, a mezi parametry ASP a Prechtl činila 0,39.

Storm ve své studii tvrdí [102], že behaviorální stav novorozence zrcadlí zvyšující se počet PpS v průběhu bolestivého stimulu.

12.10. Závěr

Studie se zabývá objektivizací hodnocení bolestivého stimulu u novorozenců a nově také vztahem kožní vodivosti a vybraných fyziologických parametrů. Výsledky naznačují, že při hodnocení bolesti u novorozenců je nutno dbát na individuální posouzení, protože ani objektivní hodnota kožní vodivosti neumožňuje obecně platné a univerzální stanovení bazální hodnoty. Vyšší vypovídací hodnotu má parametr PpS než ASP. Z výsledků dále vyplývá, že kožní vodivost není ovlivněna fázemi pokusu ani gestačním stářím novorozence.

V průběhu pokusu rovněž nebylo možno stanovit bazální hodnoty kožní vodivosti, neboť ani v klidové fázi před bolestivým stimulem nevykazovaly hodnoty nulovou hladinu, nicméně u dětí extrémně nezralých se hodnoty blížily nule. Získaná data byla validní pouze u jednotlivých novorozenců, zcela v souladu se známými daty. Změny v kožní vodivosti jsou tedy pravděpodobně ovlivněny dalšími faktory, nejen bolestivým podnětem. Z předkládané studie vyplývá, že hodnocení bolesti u novorozenců pouze metodou měření změn v elektrické kožní vodivosti zatím v této chvíli nenahrazuje v plné šíři některé zavedené postupy, může je však vhodně doplňovat. Řada studií v této souvislosti zkoumá především vztah parametrů elektrické vodivosti kůže a některých validních a uznávaných škál bolesti. Je tedy nutno zohlednit komplexnost vnímání bolesti kombinací více metod. Vztah mezi fyziologickými parametry a parametry kožní vodivosti nebyly ve studii prokázány a není tedy možné využívat je jako korelující faktor.

Lze konstatovat, že při hodnocení percepce bolesti u novorozenců zralých i předčasně narozených je nutno dbát na individuální posouzení. Změny v kožní vodivosti jsou pravděpodobně ovlivněny i dalšími faktory, nejen vznikem bolestivého stimulu (pohlaví dítěte, použitý analgeticky působící roztok, bazální hodnoty parametrů elektrické vodivosti kůže). Z předkládané práce vyplývá, že hodnocení bolesti u novorozenců pouze metodou měření změn v elektrické kožní vodivosti nepřináší zcela konsistentní výsledky, optimální je nutno zohlednit komplexnost vnímání bolesti hodnocením pomocí kombinace více metod.

Nicméně měření změn parametrů elektrické vodivosti kůže lze charakterizovat jako relativně jednoduché, neinvazivní, rychlé, při optimální přípravě k měření neovlivněné dalšími proměnnými.

12.11. Tabulky a grafy

Tabulka 10. LSM \pm SD ASP a PpS – rozděleno dle kategorií gestačního věku

Gestační týden	ASP	Peaks/sec
41+6 – 36+0	0,5310 \pm 0,1982	0,4378 \pm 0,07055
35+6 – 32+0	0,5512 \pm 0,2110	0,3583 \pm 0,07068
31+6 – 25+0	0,2160 \pm 0,2352	0,3117 \pm 0,08352

Průměrné hodnoty a směrodatná odchylka parametrů ASP (area small peaks) a vrcholů odpovědi za sekundu (PpS) v závislosti na gestačním věku

Tabulka 11. Spearmanův korelační koeficient pro rozdíly v hodnotách studovaných parametru v rozdílných fázích pokusu.

	sat02 2 - 1	AS 2 - 1	Prechtl 2 - 1	ASP 2 - 1	Peaks/sec 2 - 1
sat02 2 - 1	1,00	0,19	0,08	-0,23	-0,33 *
AS 2 - 1	0,19	1,00	0,07	-0,14	-0,07
Prechtl 2 - 1	0,08	0,07	1,00	0,12	0,16
ASP 2 - 1	-0,23	-0,14	0,12	1,00	0,51 *
Peaks/sec 2 - 1	-0,33 *	-0,07	0,16	0,51 *	1,00
	sat02 2 - 3	AS 2 - 3	Prechtl 2 - 3	ASP 2 - 3	Peaks/sec 2 - 3
sat02 2 - 3	1,00	0,00	0,05	-0,16	-0,13
AS 2 - 3	0,00	1,00	0,08	-0,01	-0,24
Prechtl 2 - 3	0,05	0,08	1,00	0,17	0,08
ASP 2 - 3	-0,16	-0,01	0,17	1,00	0,46 *
Peaks/sec 2 - 3	-0,13	-0,24	0,08	0,46 *	1,00
	sat02 1 - 3	AS 1 - 3	Prechtl 1 - 3	ASP 1 - 3	Peaks/sec 1 - 3
sat02 1 - 3	1,00	0,15	-0,21	0,05	-0,17
AS 1 - 3	0,15	1,00	-0,06	-0,22	-0,26
Prechtl 1 - 3	-0,21	-0,06	1,00	0,13	0,26
ASP 1 - 3	0,05	-0,22	0,13	1,00	0,62 *
Peaks/sec 1 - 3	-0,17	-0,26	0,26	0,62 *	1,00

Poznámka: * Označené korelace jsou významné na hladině $p < 0,05000$

satO2 – saturace hemoglobinu kyslíkem, AS – srdeční akce, Prechtl – stav, úroveň bdělosti a chování dle Prechtla, peaks/sec – vrcholy odpovědí za sekundu, ASP – area small peaks

Ve druhé kapitole praktické části autor se svým týmem hodnotil použitelnost různých typů a koncentrací cukerných roztoků v prevenci procedurální bolesti u novorozenců a porovnával opět změny parametrů elektrické vodivosti kůže v odpovědi na bolestivý podnět při použití různých typů a koncentrací roztoků.

13. ANALGETICKÝ POTENCIÁL RŮZNÝCH TYPŮ CUKERNÝCH ROZTOKŮ V PREVENCII PROCEDURÁLNÍ BOLESTI U ZRALÝCH NOVOROZENCŮ.

13.1. Úvod

Exaktní měření bolesti u neverbálních pacientů je stále nedokonalé. Bolest a agitovanost či stres nejsou někdy optimálně rozlišitelné. Stále chybí validní měření prolongované či chronické bolesti.

V současné době tedy neexistuje zlatý standard pro měření a hodnocení bolesti u těchto pacientů. Neschopnost či nemožnost verbalizovat bolest ovšem neznamená, že jedinec bolest necítí či nevnímá. Naopak se jeví jako velmi pravděpodobné, že schopnost percipovat nociceptivní stimuly jako bolestivé má již plod, a to přibližně od 20. týdne gestace, tedy od okamžiku, kdy je prokázána funkční schopnost a zralost subkortikálních center v mozku, především tzv. subplate zone.

Jako vhodná objektivní metoda pro měření a hodnocení bolesti u novorozenců se jeví metoda měření změn elektrické kožní vodivosti (Skin Conductivity Algesimetry – SCA).

Měření kožní vodivosti (skin conductivity SC) je obecně uznávanou metodou hodnocení emocionálního stavu novorozence a je úzce spojována s chováním a pláčem novorozence.

V naší předchozí práci jsme využili analgetickou efektivitu cukerných roztoků v prevenci procedurální bolesti u různých gestačních kategorií novorozenců. Měřili jsme parametry elektrické kožní vodivosti (electric skin conductance - ESC) některé fyziologické parametry.

13.2. Cíle práce

V prevenci procedurální bolesti u novorozenců všech gestačních kategorií se přednostně uplatňují cukerné roztoky různých typů a koncentrací. Pro tento postup, i když ověřený řadou prací, neexistuje zlatý standard a v publikacích, které o této problematice pojednávají, se používají cukerné roztoky koncentrací od 5 do 66%. Mimo aplikaci cukerných roztoků se jako alternativa uplatňuje použití mateřského mléka, případně senzorická saturace (komplexní působení na smyslové vjemy dítěte).

V předkládané práci hodnotíme vliv cukerných roztoků na vnímání bolesti měřené pomocí parametrů ESC (elektrická vodivost kůže) u skupiny donošených či téměř donošených novorozenců při přesně definovaném bolestivém stimulu, kterým byl odběr kapilární krve na povinná screeningová vyšetření. Ve studii byla hodnocena efektivita 4 různých koncentrací cukerných roztoků, běžně dostupných a používaných v klinické praxi. Byly stanoveny rozdíly v účinnosti cukerných roztoků mezi chlapci a děvčaty.

Práce tedy měla dva cíle:

- zhodnotit analgetický efekt jednotlivých typů cukerných roztoků měřením parametrů ESC
- stanovit rozdíly v analgetickém působení roztoků ve vztahu k pohlaví

13.3. Soubor pacientů

Randomizováno do studie bylo celkem 150 donošených či téměř donošených novorozenců novorozenců (gestační věk 37+ 5 - 41+3), narozených v Krajské nemocnici Tomáše Bati ve Zlíně v období od března do května 2012. Děvčat bylo 72, chlapců 78. Z tohoto souboru nebylo hodnoceno 28 dětí (pro technické potíže při měření, abnormálně odchýlené hodnoty některého z parametrů). Finálně jsme hodnotili 122 dětí (66 chlapců a 56 děvčat). Porodní hmotnost dětí byla 2630 – 4400 g.

U všech dětí byl proveden v době od 2. do 5. dne (od 36 do 129 hodiny života) kapilární odběr krve na povinný biochemický a endokrinologický screening. Zařadili jsme pouze děti, jejichž stav vědomí byl hodnocen stupnicí dle Prechtla (Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements and Neurobehavioural Scale) 1 a 2,, abychom předešli zkreslení výsledků [129].

Jako prevence tohoto bolestivého stimulu byl dětem vždy před vpichem podán cukerný roztok.

Použity byly 4 typy cukerných roztoků- 20%G, 40%G, 25%S a 50%S. (G = glukóza, S= sacharóza) v přesně definovaném objemu dle tělesné hmotnosti pacientů.

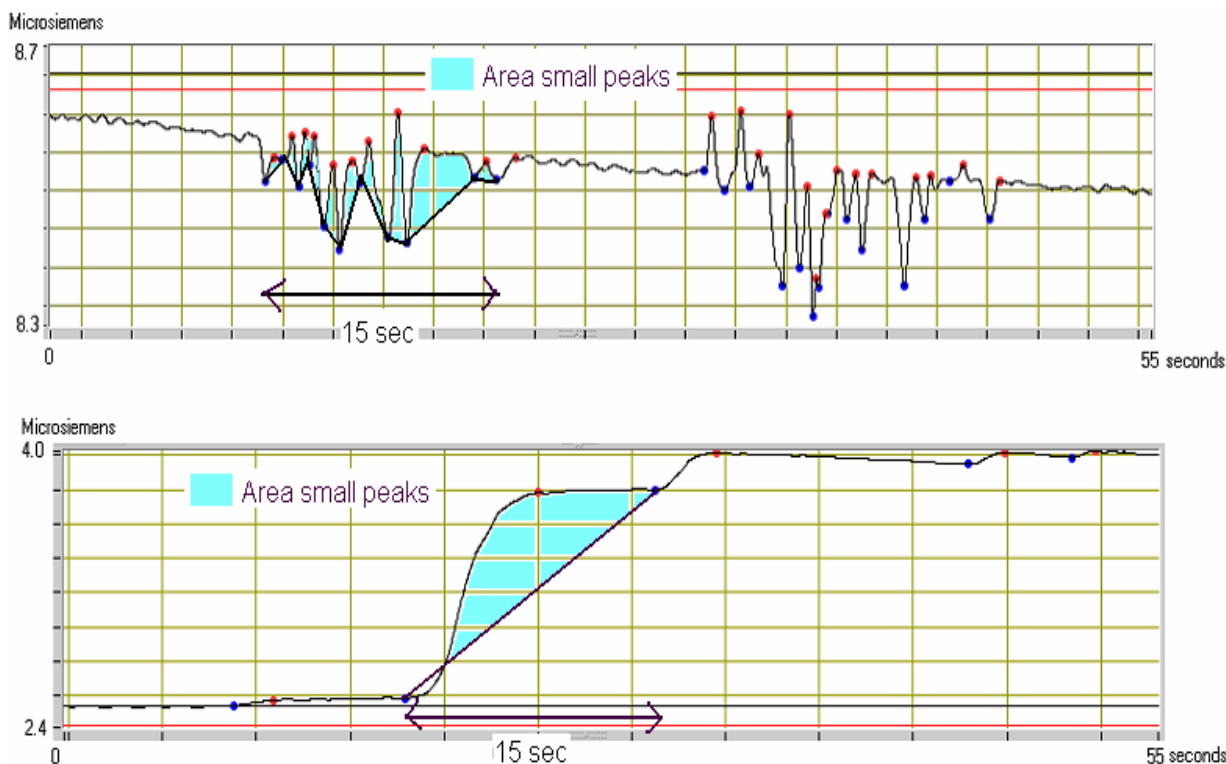
Hodnotili jsme jednak analgetický efekt jednotlivých typů cukerných roztoků měřením parametrů elektrické vodivosti kůže a současně jsme stanovovali rozdíly v analgetickém působení roztoků ve vztahu k pohlaví.

13.4. Metoda

Práce byla zaměřena na novorozence donošené či téměř donošené (37+5 – 41+3 týden gravidity při narození), hospitalizované na oddělení rooming-in neonatologického oddělení KNTB a.s. ve Zlíně. Všechny děti se narodily v první polovině roku 2012 na výše zmíněném pracovišti a před jejich zařazením do studie byl

od rodičů získán informovaný souhlas s provedením měření (viz příloha). Finálně bylo hodnoceno 122 dětí (66 chlapců a 56 děvčat). Porodní hmotnost (PH) novorozenců dosahovala v průměru 3380 g (2630 – 4400 g). Ve všech případech se jednalo o novorozence s bezproblémovou poporodní adaptací, bez biochemických a klinických známek asfyxie. Žádné z novorozených dětí nebylo léčeno pro akutní onemocnění a nedostávalo žádnou analgetickou či sedativní medikaci.

U novorozenců byly hodnoceny (blíže viz kapitola 11.1.5.1.) parametry ESC, konkrétně: Peaks per second – Hz (PpS), Area under curve – $\mu\text{S}/\text{sec}$ (AUC), Area small peaks – $\mu\text{S}/\text{sec}$ (ASP) a Area huge peaks – $\mu\text{S}/\text{sec}$ (AHP) před a v průběhu uniformního bolestivého stimulu, kterým byl kapilární odběr krve na povinný biochemický a endokrinologický screening.



Obrázek 18. Grafický obraz algesimetru v průběhu měření parametrů ESC (Med-Storm Stress Detector User Manual, Version 1.0 English, Europe, Part number 4001, www.med-storm.com)

Měření bylo realizováno v období 36 až 129 hodin po narození, vždy v ranních hodinách, kdy byli novorozenci umístěni v postýlkách a v temperované místnosti (24 – 25°C). Novorozenci byli krmeni nejméně 75 minut před vlastní procedurou.

Ve studii byly použity cukerné roztoky s různým objemem dle závislosti na porodní hmotnost novorozence: 1) 0,3 ml u dětí s porodní hmotností mezi 2 – 3 kg, 2) 0,4 ml u dětí s porodní hmotností mezi 3 – 4 kg a 3) 0,5 ml u dětí s porodní hmotností nad 4 kg. Ve studii byly použity roztoky následujících typů a koncentrací: 20 a 40% glukóza (20G, 40G) a 25% a 50% sacharóza (25S a 50S).

13.5. Metodika měření

Před vlastním měřením byla provedena identifikace pacienta, ploska nohy byla předem očištěna fyziologickým roztokem a dále následovala instalace elektrod do definovaných oblastí. Nakonec byly do softwarového programu MedStorm vloženy základní údaje o pacientovi – iniciály, datum měření, gestační věk v době porodu, věk po narození a hodnota stavu vědomí a chování novorozence dle Prechtlovy stupnice behaviorálního stavu (Qualitative Assessment of General Movements and Neurobehavioural Scale)[32]. Příprava novorozence trvala zhruba 3 minuty před samotným bolestivým stimulem. Vlastní měření je možno popsat v následujících fázích:

V první fázi, trvající 15 – 30 sekund, bylo provedeno klidové měření parametrů ESC. Všechny neklidné děti, ohodnoceny dle Prechtlovy stupnice chování a stavu

vědomí stupněm 3 a více (tedy neklidné, s živou spontánní motorikou, plačící) nebyly zařazeny do studie.

Přibližně po 1 – 2 minutách byl novorozencům na šidítku nebo vatové štětičce podán přesně definovaný objem sladkého roztoku různého typu. Osoba, podávající novorozenci cukerný roztok neznala jeho typ a ani koncentraci.

Druhá fáze následovala za 60 – 90 sekund po podání cukerného roztoku. Důvodem tohoto časového odstupe je předpokládaná doba trvání nástupu jeho analgetického účinku. V této fázi byl proveden vpich do patičky dítěte pro odběr kapilární krve. Vpich byl proveden kovovou lancetou (Dahlhausen Germany) na kontralaterální končetině než byly umístěny elektrody. V okamžiku vpichu byl spuštěn záznam na přístroji pro měření parametrů ESC, jež trvalo opět 15 – 30 sec.

13.6. Zaznamenávané parametry a matematicko-statistické vyhodnocení

Jak již bylo uvedeno výše, jedním z parametrů rozhodujícím o zařazení dítěte do studie bylo hodnocení stavu vědomí a chování dle Prechtlovy stupnice. Dle této škály jsou novorozenci rozdělení do 5 kategorií odpovídajícího behaviorálního stavu. Abychom předešli zkreslení výsledků, byly do studie zařazeny pouze novorozenci s hodnotou 1 nebo 2, kde jsou do 1. kategorie zařazeny děti, které mají zavřené oči, pravidelně dýchají a nevyskytují se u nich aktivní pohyby a do 2. kategorie spadají děti, které mají rovněž zavřené oči, ale nepravidelně dýchají a jsou u nich patrné drobné pohyby, především končetin [33].

Podstatou studie bylo měření bolestivé odpovědi hodnocením jednotlivých parametrů elektrické kožní vodivosti v módu „preterm“, tj. PpS, AUC a ASP, případně AHP s vědomím, že dominantním parametrem s nejvyšší specificitou a senzitivitou je

parametr počtu vrcholů změn elektrické kožní vodivosti za sekundu (peaks per sec – PpS).

Matematicko-statistické vyhodnocení.

Pomocí Q testu byli ze statistického šetření vyloučeni novorozenci, u nichž byl některý ze stanovených parametrů odchýlen. Grafy a základní statistické parametry byly stanoveny pomocí programu STATISTICA. Ve stejném programu byly vypočteny také hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu. Ke stanovení vlivu jednotlivých parametrů na hodnotu ASP a PpS byl použit smíšený lineární model (Mixed Linear Model) v programu SAS pro Windows verze 9.1.2. Jako pevné efekty byly použity: gestační týden a interakce mezi fází pokusu a hodnotou stavu chování a vědomí dle Prechtlovy škály (dále Prechtl). Jako náhodný efekt byl použit vliv jedince.

13.7. Výsledky

V naší předchozí práci jsme prokázali efektivitu hodnocení percepce procedurální bolesti u novorozenců různých gestačních kategorií pomocí měření parametrů elektrické vodivosti kůže. Vzhledem k faktu, že parametry elektrické vodivosti kůže nebyly ovlivněny gestačním věkem pacienta, v nynější práci jsme do souboru hodnocených dětí zařadili pouze donošené či téměř donošené novorozence.

Statistické hodnocení výsledků prokázalo tyto statisticky významné závěry:

- chlapani na bolestivý stimul více reagují změnou parametrů kožní vodivosti, zatímco dívky změnou chování vyjádřené hodnotou neurobehaviorálního skóre dle Prechtla
- neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v hodnotách parametrů elektrické kožní vodivosti v jednotlivých fázích měření mezi chlapani a dívkami, nicméně rozdíly v těchto parametrech mezi fázemi jsou statisticky významné, dívky jeví významně nižší rozdíly parametrů ESC mezi fázemi klidovou a bolestivou

- v případě hodnocení efektivity jednotlivých typů cukerných roztoků (měřeno parametry ESC) se ukazuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými typy roztoků
- pokud budeme považovat za nejspolehlivější parametr elektrické kožní vodivosti sumu vrcholů za sekundu, pak se jako anagetically nejefektivnější jeví roztok 20% glukózy

Pomocí Pearsonových korelačních koeficientů byl vyhodnocen vztah mezi parametrem kožní vodivosti (PpS) v první fázi měření a zjištěnou hodnotou ukazatele stavu chování a vědomí (Prechtl) ve fázi 1 a 2.

Tabulka 12. Pearsonovy korelační koeficienty pro vztah mezi hodnotou parametru PpS a stavem vědomí a chování.

	PRECHTL 1	PRECHTL 2	PpS
PRECHTL 1		0,33*	0,23*
PRECHTL 2	0,33*		0,12
PpS	0,23*	0,12	

Poznámka: *Označené korelace jsou vysoce průkazné na hl. $P \leq 0,01$.

Z dat uvedených v tabulce č. 12 je zřejmá korelace mezi hodnotami ukazatele Prechtl v jednotlivých fázích. Také mezi hodnotou PpS existuje statisticky průkazná korelace k hodnotě Prechtl v 1. fázi. Naproti tomu s hodnotou Prechtl v 2. fázi nebyla nalezena statisticky průkazná korelace s parametrem PpS.

Tabulka 13. Vliv pohlaví na hodnoty rozdílů parametrů ESC mezi jednotlivými fázemi (LSM \pm SD).

Fáze/ Pohlaví	Ženské	Mužské
AHP 2 - 1	1,3543 \pm 0,7692*	3,7183 \pm 0,8632**
ASP 2 - 1	0,3209 \pm 0,1030	0,3347 \pm 0,1156
PpS 2 - 1	0,1622 \pm 0,0375	0,1985 \pm 0,0421
AUC 2 - 1	1,3654 \pm 0,7484*	3,7345 \pm 0,8398**
Prechtl 2 - 1	1,7571 \pm 0,0941 ^A	1,3880 \pm 0,1056 ^B
AHP 1	1,1070 \pm 0,4016	0,3767 \pm 0,4507
ASP 1	0,2707 \pm 0,0667	0,1836 \pm 0,0749
PpS 1	0,1771 \pm 0,0267	0,1589 \pm 0,0300
AUC 1	1,2169 \pm 0,4016	0,4298 \pm 0,4506
AHP 2	2,4613 \pm 0,8295	4,0950 \pm 0,9309
ASP 2	0,5917 \pm 0,1165	0,5184 \pm 0,1307
PpS 2	0,3394 \pm 0,0324	0,3574 \pm 0,0363
AUC 2	2,5823 \pm 0,8264	4,1644 \pm 0,9273

Poznámka: Rozdílné indexy v řádcích určují statisticky průkazné rozdíly $P \leq 0,01$

(^A, ^B) a $P \leq 0,05$ (*, **).

AHP – area huge peaks, ASP – area small peaks, PsS – peaks per sec., AUC – area under curve, Prechtl - stav vědomí a chování dle Prechtlovy stupnice

V první části tabulky č. 13 jsou uvedeny rozdíly hodnot parametrů kožní vodivosti mezi druhou a první fází pokusu (AHP 2-1; ASP 2-1; PS 2-1; AUC 2-1), stejně jako u hodnoty parametru Prechtl (Prechtl 2-1) při zohlednění vlivu pohlaví. Z tabulky je zřejmé, že existují statisticky průkazné rozdíly mezi pohlavími u parametrů AHP 2-1; AUC 2-1 a Prechtl 2-1. U parametrů AHP 2-1 a AUC 2-1 jsou významně vyšší

naměřené hodnoty u chlapců, zatímco u parametru Prechtl 2-1 je možné pozorovat opačný trend. Zdá se tedy, že chlapci na bolestivý stimul více reagují změnou parametrů kožní vodivosti, zatímco dívky změnou chování vyjádřené hodnotou dle Prechtlovy stupnice.

V dalších dvou částech tabulky č. 13 jsou uvedeny rozdíly sledovaných parametrů kožní vodivosti (AHP, ASP, PS, AUC) v rámci jednotlivých fází pokusu (tedy nikoliv posun mezi fázemi). Na rozdíl od změny v uvedených parametrech detekovaných v případě posunu hodnot mezi fázemi, jakožto reakce na bolestivý podnět, nebyly v tomto případě zaznamenány žádné rozdíly mezi pohlavími. Lze tedy konstatovat, že zatímco v samotných hodnotách parametrů kožní vodivosti nejsou rozdíly mezi pohlavími v klidové první fázi (fáze 1) či fázi po bolestivém stimulu (fáze 2) tak se jednotlivá pohlaví liší v reakci na bolestivý stimul – tedy ve výši reakce vyjádřené posunem hodnot kožní vodivosti.

Tabulka 14. Vliv typu a koncentrace sladkého roztoku na vybrané hodnoty parametrů ESC a úrovně stavu vědomí a chování (Prechtl) v jednotlivých fázích a rozdíly mezi fázemi (LSM ± SD).

Fáze / Roztok	20G	25S	40G	50S
AHP 2 – 1	2,4231 ± 1,1542	2,6851 ± 1,1744	1,0376 ± 1,1842	3,9992 ± 1,0839
ASP 2 – 1	0,5432 ± 0,1546 *	0,1104 ± 0,1573 **	0,1081 ± 0,1587 **	0,5496 ± 0,1452 *
PS 2 – 1	0,0962 ± 0,0563 *	0,2386 ± 0,0572	0,1226 ± 0,0577	0,2640 ± 0,0528 **
AUC 2 – 1	2,6152 ± 1,1230	2,6526 ± 1,1426	0,9575 ± 1,1522	3,9744 ± 1,0546
Prechtl 2 – 1	1,6881 ± 0,1413	1,6101 ± 0,1438	1,6188 ± 0,1450	1,3733 ± 0,1327
AHP 1	0,6728 ± 0,6027	0,4859 ± 0,6132	1,5401 ± 0,6183	0,2685 ± 0,5660
ASP 1	0,1489 ± 0,1001	0,2819 ± 0,1019	0,3307 ± 0,1028	0,1472 ± 0,0940
PS 1	0,2226 ± 0,0401	0,1577 ± 0,0408	0,1570 ± 0,0412	0,1348 ± 0,0377
AUC 1	0,7095 ± 0,6026	0,5600 ± 0,6131	1,6997 ± 0,6183	0,3242 ± 0,5659
AHP 2	3,0959 ± 1,2448	3,1710 ± 1,2666	2,5778 ± 1,2772	4,2677 ± 1,1690
ASP 2	0,6922 ± 0,1748	0,3923 ± 0,1779	0,4389 ± 0,1794	0,6968 ± 0,1642
PS 2	0,3188 ± 0,0486	0,3963 ± 0,0495	0,2797 ± 0,0499	0,3988 ± 0,0456
AUC 2	3,3247 ± 1,2400	3,2127 ± 1,2617	2,6573 ± 1,2723	4,2986 ± 1,1645

Poznámka: Rozdílné indexy v řádcích určují statisticky průkazné rozdíly $P \leq 0,05$ (*, **).

Tabulka č. 14 uvádí vliv různých typů a koncentrací cukerných roztoků na hodnoty kožní vodivosti a úrovně stavu vědomí a chování dle Prechtla jednak vyjádřením rozdílu (posunu) mezi jednotlivými fázemi a druhá v rámci jednotlivých fází. Stejně jako v případě pohlaví (tab. č. 2) je možné detekovat statisticky průkazné rozdíly pouze v případě posunů hodnot mezi jednotlivými fázemi. V případě hodnoty ASP 2-1 se jedná o významný rozdíl mezi hodnotami 20G a 50S oproti hodnotám 25S a 40G. 20G a 50S vykazovali výrazně odlišné hodnoty (20G – 0,5432; 50S – 0,5496) ve srovnání s 25S (0,1104) a 40G (0,1081). V případě parametru PS 2-1 byl pak detekován statisticky průkazný rozdíl mezi hodnotou 20G (0,0962) a hodnotou 50S (0,2640).

13.8. Diskuze.

Analgetické působení některých cukerných roztoků u dětí je popsáno v několika desítkách prací.

Tento efekt ale chybí u dospělých. Mechanismus působení cukerných roztoků není zcela jednoznačně objasněn. Je velmi pravděpodobné, že se děje na několika úrovních, a to jak inhibicí bolestivé aference, tak i potenci descendentních inhibičních impulsů.

Prokázáno bylo, že po podání cukerných roztoků se zvyšuje exprese opioidních receptorů, efekt různých druhů cukerných roztoků na expresi receptorů je různý, možná lze tímto mechanismem vysvětlit rozdíly v účinnosti různých typů cukerných roztoků (nejpotentnější analgetický efekt má sacharóza a glukóza, výrazně menší fruktóza, téměř žádný laktóza, záleží pravděpodobně i na koncentraci cukerných roztoků). Tento analgetický efekt lze (alespoň částečně) blokovat antagonisty opiátových receptorů. Spekuluje se tedy o tom, že analgetický efekt sacharózy a glukózy je zprostředkován přímou aktivací opioidních

receptorů. Tento efekt byl experimentálně zkoumán na žábách *xenopus leavis* a krysách. [124]

V preklinických studiích bylo opakovaně prokázáno, že intraorální aplikace sladkého roztoku u krys výrazně zvyšuje práh bolesti, je známo, že u dětí matek, závislých na metadonu podání sladkého roztoku nesnižuje délku ani intenzitu pláče, zatímco u zdravých dětí ano. [125]

Dalším mechanismem je zvýšení exprese dopaminergních mesolimbických neuronů. Byl prokázán i vznik závislosti na příjmu sladké potravy, ne nepodobný závislosti na návykových látkách (významně se zvyšuje vazebná kapacita dopaminergních receptorů a μ opioidních receptorů po dlouhodobém přísunu vyšších koncentrací sladkých látek).

Dále po podání cukerných roztoků byla pozorována a prokázána zvýšená aktivita oblasti ncl. raphe magnus (jádro v mozkovém kmeni) což je důležité jádro aktivace descendentních inhibičních neuronálních drah.

Konečně po podání sladkých substancí dochází ke zvýšení plasmatické hladiny inzulínu, o inzulínu je známo, že působí analgeticky. Mechanismus není zcela jasně znám. [126, 127]

Je bezpečně prokázáno, že orální aplikace sacharózy a glukózy v diferentních dávkách od 0,05 – 2ml efektivně snižuje bolestivé vnímání u imunizace a odběru kapilární krve, stejně tak u cirkumcize. [128]

Řada prací pak srovnávala analgetický efekt sladkého roztoku, mateřského mléka a fyziologického roztoku a to jak s či bez současného nenutritivního sání. Všechna data ukazují, že analgetický efekt je zprostředkován sladkými vjemy, sladké roztoky jsou účinnější než mateřské mléko či fyziologický roztok.

Stres se jako adaptační mechanismus podílí na antinocicepci, bolest je specifickým stresorem. Je schopna aktivovat stejné cerebrální struktury jako nebolestivé stresory. Součástí stresové reakce je aktivace descendentního inhibičního antinociceptivního systému. Bolest je

považována za silný stresor a stres je reakcí, která stimuluje centrální systém antinocicepce v mozku a to jak opioidní, tak neopioindní mechanismy, v závislosti na intenzitě stresového podnětu.

Byla prokázána i diference pohlaví v odpovědi na bolestivý podnět. Velmi pravděpodobně je tento rozdíl dán odlišnou kapacitou produkce endorfinů a enkefalinů. Hlavním místem produkce těchto látek je oblast nucleus raphe dorsalis, nucleus raphe magnus a oblast periaqueduktální šedi. Ženy mají nižší práh bolesti, ale jsou schopny jej zvýšit intenzifikací produkce endorfinů a dynorfinů (porod, menstruace).

13.9. Závěr

Měřením analgetického efektu různých typů cukerných roztoků, po přesně definovaném bolestivém podnětu u zralých novorozenců, byla prokázána rozdílná účinnost jednotlivých typů cukerných roztoků. Reakce na bolestivý stimul byla stanovena pomocí parametrů elektrické kožní vodivosti. Ve studovaném souboru dětí, existovaly také významné rozdíly mezi chlapci a děvčaty v reakci na bolestivý stimul. Tento rozdíl byl jak ve změně elektrické kožní vodivosti, tak v behaviorálním stavu novorozence. Je možno konstatovat, že dosud neexistují jednoznačná mezinárodní doporučení pro aplikaci cukerných roztoků. V prevenci procedurální bolesti jsou používány roztoky různých koncentrací a typů. Stejně tak nebyla dosud publikována doporučení s případným zohledněním pohlaví. Rovněž jednotlivé i denní dávky sladkých substancí nejsou zřetelně doporučeny. S ohledem na výše uvedené skutečnosti, se zdají prvotní výsledky naší studie zajímavé, především pak fakt, že naznačují, že analgetický efekt různých typů cukerných roztoků, hodnocený parametry elektrické kožní vodivosti, může být statisticky významně odlišný. Stejně tak může být odlišná reaktivita chlapců a děvčat na bolestivý stimul.

14. ZÁVĚRY A DOPORUČENÍ

I když je problematika bolesti u novorozence dobře známa a popsána, zůstává řada nevyřešených otázek

- žádné z používaných schemat hodnocení bolesti není „zlatým standardem“, všechna schémata mají své nedostatky, především nehodnotí chronickou bolest a většinově ani bolest u extrémně nezralých dětí
- biologické markery (změny sérové hladiny kortisolu, katecholaminů apod.) nejsou prakticky využitelné, využití vyšetření jiných materiálů než krve (např. sliny) je náročnější a nepříliš použitelné pro procedurální bolest
- je odhadováno, že postupy prevence bolesti při běžných výkonech má zpracována necelá polovina JIP na pracovištích v Evropě, nicméně prakticky je používá méně než 30% pracovišť
- personál nemá vždy dostatečné znalosti o podstatě bolesti, neidentifikuje běžné výkony denní praxe jako bolestivé

Lze doporučit, aby JIRP měla zpracován vlastní protokol prevence procedurální bolesti, dodržovala jej, případně aplikovala některý z validních, známých a popsaných protokolů bolesti a hodnotila percepci bolesti některým z validních skórovacch schémat.

Na jednotce intenzivní a resuscitační péče novorozeneckého oddělení KNTB a.s. ve Zlíně již po dobu 5 let používáme vlastní protokol prevence procedurální bolesti a bolestivou percepci hodnotíme na jednotce pomocí PIPP (Premature Infant Pain Profile), formulář hodnocení je součástí dokumentace každého pacienta.

Základním tématem mé disertační práce je nocicepce a bolest u preverbálních jedinců, v tomto případě novorozenců.

Nejen ze závěrů desítek a stovek prací, ale i z běžné klinické praxe je zřejmé, že novorozenci, včetně velmi předčasně narozených a nezralých, bolest cítí, vnímají, prožívají a bolestí trpí.

Problematika bolesti u novorozenců je předmětem seriózního výzkumu přibližně 25 let.

Bolest je dnes velmi přesně definována, jsou známy její zdroje, je známa anatomická, neurochemická a fyziologická podstata percepce bolesti. Preverbální jedinci nedovedou své prožitky verbalizovat, proto se v tomto případě hodnotí vždy nepřímou, na základě změn jednotlivých ukazatelů a parametrů, které bolest vyvolává. Aproximují se znalosti z adultní medicíny.

Bohužel pro novorozence nemáme dosud validní skorování či škály, kterými bychom byli schopni bolest poznat, nepřehlédnout, reagovat na ni a zejména předcházet jí.

Neexistuje zlatý standard hodnocení, všechna dosud používaná schémata mají své nedostatky, řada hodnocených parametrů je zatížena subjektivní chybou hodnotícího.

Poměrně dobře je zvládnuta (a to i u novorozenců) problematika celkové sedoanalgezy v průběhu operačních výkonů či u dechové podpory. Naše znalosti selhávají především v případě každodenní bolesti, které jsou děti vystaveny zejména na jednotkách intenzivní péče.

Přestože známe analgetický efekt sladkých roztoků, tyto se velmi často neaplikují, i ve vyspělých zemích se přiznává vysoké procento bolestivých výkonů, prováděných bez adekvátní analgezie. Neexistuje ani spolehlivé doporučení, týkající se typu, objemu a frekvence podávání těchto roztoků.

Jistým příslibem se jeví býti hodnocení parametrů elektrické vodivosti kůže.

Tato metoda byla původně vyvinuta pro anesteziology, kteří ji začali ve Skandinávii využívat v 80. letech minulého století při vyvádění pacienta z anestezie pro posouzení hloubky sedoanalgesie a anestezie. Postupně se tato metoda implementovala i do dětské medicíny a s vývojem softwarových aplikací i do neonatální medicíny.

Měření parametrů elektrické kožní vodivosti je neinvazivní, objektivní, reprodukovatelné, rychlé, levné. Další vývoj v posledních letech přinesl možnost implementace tohoto softwaru do komerčně dostupných monitorů vitálních funkcí a některé země Evropské unie již monitoring bolesti zavedly nejen do rutinní medicínské praxe, ale i do své legislativy.

I v naší práci jsme prokázali vhodnost a výhodnost použití algosimetru pro detekci a hodnocení bolestivých reakcí při invazivních procedurách na novorozeneckém oddělení. Nelze než doufat v další rozšíření této metody na další pracoviště u nás a v dalších zemích. Tato metoda jeví vysokou specifitu a senzitivitu, navíc ve srovnání s jinými dostupnými metodami není ovlivněna subjektivním náhledem hodnotícího, není časově náročná, detekované změny jsou rychlé.

V budoucnu je jistě možno očekávat další progres v poznání ontogeneze bolesti, detailního mechanismu bolestivých reakcí. V současné době probíhá řada studií s využitím zobrazovacích metod pro poznání centrálních mechanismů působení bolesti na kortikální a subkortikální úrovni.

Stejně tak se realizují práce, zaměřené na farmakodynamiku a farmakokinetiku analgeticky působících léků, především v kategorii extrémně nezralých novorozenců.

Pro praxi našich pracovišť neonatální intenzivní péče můžeme doporučit:

- mít na zřeteli prevenci a terapie bolesti u novorozenců
- mít svůj postup prevence bolesti na oddělení a ten dodržovat, hodnotit bolest a stress dle určité validní škály

- shlukovat bolestivé výkony s ostatními
- minimalizovat bolestivé výkony, především tkáň poškozující
- používat neinvaзивní fotometrické přístroje
- plánovat invazivní výkony
- vyšetřovat jiné tekutiny než krev

V naší práci plánujeme pokračovat v rámci grantového projektu

- Srovnání (korelace) hodnot parametrů elektrické kožní vodivosti (jako objektivního parametru percepce bolesti) a sérových hladin opiátových sedoanalgetik u pacientů, hospitalizovaných na novorozenecké JIP – grantový projekt IgA MzD, zpracován, podán bude opětovně v průběhu roku 2013

15. PŘEHLED LITERATURY

1. Rokyta R. Bolest - monografie algeziologie. TIGIS 2012, ISBN 978-80-87323-02-1
2. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanism - a new theory. *Science* 1965;150:171-9
3. Rey R. History of Pain. Paris: Editions la Decouverte 1993 ISBN 978-0674399686
4. Mogil JS. The Genetics of Pain. IASP Press, Seattle, 2004, 349. ISBN 978-0931092510 |
Edition: 1
5. Desmeules JA, Piquet V, Ehret GB, Bayer P. Pharmacogenetics, Pharmacokinetics and Analgesis. *Seattle* 2004;56:211-237
6. Wu Chi, Zollo RA, Yang J. Gene therapy for Management of Pain. *Anesthesiology* 2001;94:1119-1132.
7. Loeser JD. Concepts of Pain. in Stanton-Hicks M., Boas RA eds: Chronic Low Back pain, Raven Press, New York 1982;145-148
8. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-364
9. Cregg R, Momin A, Rugiero F, Wood JN, Zhao J. Pain channelopathies. *J. Physiol.* 2010;588,1897- 1904
10. Fields HL, Basbaum AI. Central Nervous System mechanisms of pain modulation. *Textbook of Pain*. Ed: Wall PD., Churchill Livingstone. 1999:309-329.
11. Altier M, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci.* 1999; 65: 2269–2287
12. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Landenheim B. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport* 2001;12:49-52
13. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *New England Journal of Medicine* 1987;317(21):1321-1329.

14. Anand KJS. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(4):795-822
15. Giannakouloupoulos X, Sepelveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk N. Fetal plasma cortisol and β -endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994;44:77-81.
16. Smith J et al. Pain and stress in the human fetus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000;92:161-165
17. Fisk NM, Gitau R. Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology* 2001;95:828–35
18. Glover V. The fetus may feel pain from 20 weeks. The fetal pain controversy. *Conscience* 2003 Pg. 35(3) Vol. 25 No. 3 ISSN: 0740-6835
19. Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, et al. Remifentanil for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, double-blind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005;101:251–8.
20. Clancy R et. l. Fetal Pain? *Clinical Updates. Pain* 2006;14, No.2, 233-252
21. Lowrey L. et al. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Seminars in Perinatology* 2007;31:275-282
22. Merker LR. Consciousness without a cerebral cortex: A challenge for Neuroscience and medicine. *Behavioral and Brain Sciences* 2007;30,:63–134
23. Derbyshire SWG. Can fetuses feel pain? *British Medical Journal* 2006;332:909-912.
24. Derbyshire SWG. The US partial birth abortion ban act: a blow for women's autonomy and clinical judgement. *Abortion Review* 2007;22:6-7.
25. Derbyshire SWG. Fetal pain: Do we know enough to do the right thing? *Reproductive Health Matters* 2008; 6(S31):117-126.
26. Derbyshire SWG. Fitzgerald M. The painful consequences of neonatal nociceptive input. *Pain* 2010;150:220-221.

27. Mogil JS, Davis KD, Derbyshire SWG. The necessity of animal models in pain research. *Pain* 2010;151:12-17.
28. Inkster JS. Paediatric anesthesia and intensive care. *Int.Anesthesiol. Clin.* 1978;16:58-91 .
- 29 Anand KJS, Aranda JV et all : Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control Group. *Pediatrics* 2006;117: Number 3
- 30 Anand KJS, Aranda JV, Berde CB, Buckham S, Caparelli EV, Carlo W, Hummel P, Johnston CC, Lantos J, Tutag-Lehr V, Lynn AM, Maxwell LG, Oberlander TF, Raji TNK, Soriano SG, Taddio A, Walco GA. Summary proceedings from the neonatal pain control group. *Pediatrics* 2006,117, 9-22
31. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-1329
32. Franck LS. A new method to quantitative describe pain behaviour in infants. *Nurs Res* 1986;35:28-31
33. Johnston CC, Strada ME Acute Pain Response in Infants : a multidimensional description. *Pain* 1986;24:373-382
34. Anand KJS. Clinical Importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol neonate*, 2000;77:1-9
35. Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol. Neonate* 2000;77:69-82
36. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics* 1997;100:626-632
37. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics* 1999;104,1-13
38. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD 001069)

39. Gibbins S, Stevens B. The influence of gestational age on the efficacy and short-term safety of sucrose for procedural pain relief . *Adv Neonatal Care* 2003;3:241-249,
40. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J et al. Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1084-1088
41. Hudson-Barr D, Capper-Michel B, Lambert S, Palermo TM. Validation of the pain assessment in neonates (PAIN) scale with the neonatal infant pain scale (NIPS) *Neonatal netw* 2002;21:15-21,
42. van Dijk M, deBoer JB, Koot HM, Tibboel D, Paschier J. The reliability and validity of the COMFORT scale as postoperative pain instrument in 0 to 3 year old infants. *Pain* 2000;84:367-377
43. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, et al. Neonatal Facial Coding system for assessing postoperative pain in infants; item reduction is valid and feasible, *Clin J Pain* 2003;19:353-363
44. Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh. Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: Comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Develop Med Chil Neurol* 1991;30:520-26
45. Peters JWB, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, Marcus MA, Vlayen JW. Somatic and psychologic predictors of longterm unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245:487-94
46. Grunau R. Early pain in preterm infants .A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002;29:373-394
47. Mitchell A, Boss BJ. Adverse effects of pain on the nervous systems of newborns and young children: a review of literature. *Journal of Neuroscience* 2002; 34 (5): 228 – 236
48. Jett PA, Samuels MH, Mc Daniel PA, Benda GI. Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82 (9): 2921 – 2925

49. Grunau RE, Holsti L, Haley DW et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioural reactivity in preterm infants in NICU. *Pain* 2005; 113: 293 – 300
50. Anand KJS, Brown MJ, Causon RS, Bloom SR Ainsley Green A. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Pediat Surg* 1985;20:41-48
51. Holsti L., Grunau RE, Oberlander TF Whitfield MF. Specific NIDCAP movements help identify acute pain in preterm infants in the NICU. *Pediatrics* 2004;114:65-72
52. Grunau RE, Holsti L, Whitfield M, Linge E. Are twitches, startles and pain movements pain indicators in extremely low birth weight infants? *Clin J Pain* 2000;16: 37-45
53. Munster JMA, Simonson L, Sindelar R. Skin conductance measurements as pain assessment in newborn infants born 22-27 gestational weeks at different postnatal age *E-PAS* 2009;5505.77
54. Perreira da Silva L, Monteiro EM, Gomes S, Rodrigues P, Virella D, Serelha M et al. Effectiveness of skin conductance in assessing the nociceptive response from heel prick in neonates compared with the Neonatal Infant Pain Scale, 17th European Workshop on neonatology 2009, Lisabon, Portugal
55. Bellieni C. Pain definitions revised : newborns not only feel pain, they also suffer. *Ethics and Medicine*2005;21:5-9
56. Youngmee A. The relationship between behavioral states and pain responses to various NICU procedures in premature infants. *Journal of Tropical Pediatrics* 2003;52(3):201-205
57. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer Ch, Eichenwald EC. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113;846-857
58. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *JAMA* 1994;272(11):853-8

59. Westrup B, Kleberg A, von Eichwald K, Stjernqvist K, Lagercrantz H. A randomized, controlled trial to evaluate the effects of the newborn individualized developmental care and assessment program in a Swedish setting. *Pediatrics* 2000;105:66-72
60. Westrup B, Hellstrom-Westas L, Stjernqvist K, Lagercrantz H. No indications of increased quiet sleep in infants receiving care based on the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP). *Acta Paediatr* 2002;91(3):318-22
61. Kleberg A, Westrup B, Stjernqvist K, Lagercrantz H. Indications of improved cognitive development at one year of age among infants born very prematurely who received care based on the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). *Early Hum Dev* 2002;68(2):83-91
62. Stevens B., Gibbins S., Franck LS. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics Clinics of North America* 2000;47:633-650
63. Thompson DG. Utilizing an oral sucrose solution to minimize neonatal pain. *Journal of perinatal nurses* 2005;1:3-7
64. Lindh V, Wicklund U. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics* 2005;115 (4):1004-1007
65. Stevens B, S. Gibbins, Sturla Franck L. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Acute Pain in Children* 2009;47: No 3
66. Bellieni CV, Bagnoli F, Buonocore G. Alone no more: Pain in premature infants. *Ethics and Medicine* 2003;19:5-10.
67. Bellieni CV, Buonocore G, Nenci A, Franci N, Cordelli D, Bagnoli F. Sensorial Saturation - An effective analgesic tool for heel prick in preterm infants. *Biology of the neonate* 2001;80(1): 15-18
68. Chiswick ML. Assessment of pain in neonates. *The Lancet* 2000;1:355-62.

69. Habler HJ, Janig W, Krummel M, Peters OA. Respiratory modulation of the activity in postganglionic neurons supplying skeletal muscle and skin in the rat hindlimb. *J Neurophysiol* 1993;70:920-930
70. Hanada A, Sander M, Gonzales-Alonso J. Human skeletal muscle sympathetic activity, heart rate, and limb haemodynamics with reduced blood oxygenation and exercise. *J Physiol.* 2003;78:635-47
71. Berde C. Pain Measurement and Becher's Challenge 50 Years Later, *Anesthesiology* 2009;111:473-4
72. Roeggen I., Harrison D, Storm H. Skin conductance variability between and within hospitalized infants at rest. *Early Hum Dev* 2011;87:37-42
73. Morison JS, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Relations between behavioural and cardiac autonomic reactivity to acute pain in preterm infants. *Clin J Pain* 2001;7(4):350-358
74. Johnston CC, Stevens B, Yang F et al. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* 1995;61:471-479
75. Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiologic index of stress, *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:225-233
76. Holsti L, Grunau RE. Extremity movements help occupational therapists identify stress responses in preterm infants in the neonatal intensive care unit: A systematic review. *Canadian Journal of Occupational Therapy* 2007;74 (3):183–194
77. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks postconceptional age. *Pediatrics* 2001;107:105-112
78. Scholin J. Can cry in the newborn be used as an assessment of pain ? *Acta Paediatrica Scandinavica* 2005;94(10):1358-60

79. Hummel P, van Dijk M. Pain Assessment, current status and challenges. *Seminars in Fetal and Neonatal medicine* 2006;11:237-245
80. O' Rourke D. The measurement of pain in infants, children and adolescents – from policy to practice. *Physical Therapy* 2004;84:6
81. Abu-Saad HH, Bours JJW, Stevens B, Hamers JPH. Assessment of pain in the neonate. *Semin in Perinat* 1998;22:402-416
82. Choo EK, Magruder W, Montgomery C, Lim J, Brant R, Ansermino M. Skin Conductance correlate poorly with postoperative self- report pain measures in school-aged infants. *Anesthesiology* 2010;113:175-82
83. Hullet B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J., Pascoe E et al. Monitoring electrical skin conductance. A tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology* 2009;111:513-17
84. Clancy GT, Anand KJS, Lally P. Neonatal pain management. *Critical care nursing clinics of North America* 1992;4(3):527-35
85. Anand KJS, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996;67(1):3-6
86. Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate, AAP and Canadian Paediatric Society in *Pediatrics* Vol. 105, No.2, February 2000
87. Simmons S, van Dijk M, Anand.KJS, Roofthoof D, van LingenR, Tibboel D. Do we still hurt babies? *Arch Ped Adolesc* 2003;157:1058-1064
88. Anand KJS. Effects of perinatal pain and stress. *Progress in brain research* 2000;122:117-29.
89. Porter FL, Grunau RE, Anand KJS. Long-term effects of pain in infants. *Journal of developmental and behavioral pediatrics JDBP* 1999;20(4):253-61.
90. Porter FL, Wolf CM, Philip Miller J. The Effect of handling and immobilization on the response to acute pain in newborn infants. *Pediatrics* 1998;102:1383 -1389

91. Holsti L, Grunau RE, Whitfield M. Behavioural Responsiveness to pain are heightened after clustered care in preterm infants born between 30 and 32 weeks gestational age. *Clin J Pain* 2006;22(9):757-764
92. Lindh V, Wicklund U, Hakansson S. Heel lancing in term newborn infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain* 1999;80:143-148
93. Mc Kechnie L, Levene M. Procedural pain guidelines for the newborn in the United Kingdom. *Journal of perinatology* 2008;28:107-111
94. Fellman V. Pain in newborn infants- fictions and facts. *Acta Paediatrica* 2007;96:952-953
95. Gray PH, Trotter JA, Landbridge P, Doherty CV. Pain relief for neonates in Australian hospitals: A need to improve evidence based practice. *Journal of pediatrics and Child Health* 2006;42:10-13
96. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Focus on Pain* 2005;6: 507-520
97. Ranger M, Johnston CC, Anand KJS. Current controversies regarding pain in neonates. *Seminars in Perinatology* 2007;7:283-287
98. Stevens BJ, Johnston CC. Physiological responses of premature infants to a painful stimulus. *Nursing research* 1994;43:226-31.
99. Anand KJS. Pain assessment in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119: No 3
100. Golianu B, Krane E, Seybold J, Almgren Ch, Anand KJS. Non-pharmacological techniques for pain management for pain in neonates in *Seminars in perinatology* 2007;31:318-322
101. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Op in Anaesth* 2008; 21:796 – 804
102. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:F143 – F147

103. Gjerstad AN, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics* 2008;122:e848 – e853
104. Edelberg R. Electrical properties of the skin. Brown CC, ed. *Methods in Psychophysiology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1967:1 – 53
105. Hagbarth KE, Halin RG, Hongell A, et al. General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84(2):164 – 176
106. Wallin BG, Sundlöf G, Delius W. The effect of karotid sinus nerve stimulations on muscle and skin nerve sympathetic activity in man. *Pflugers Arch* 1975; 358(2):101 – 110
107. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakeness stimuli on patients in anaesthesia to study the sensitivity and specificity of skin conductance. *Acta Anaesth Scand* 2005; 49: 798 – 804
108. Storm H, Skorpen F, Klepstad P, et. al. Genetic variations influence the skin conductance response to nociceptive pain in anesthetized patients. Abstract accepted 17th Annual Meeting ISAP, Orlando; October 2008.
109. Gjerstad AC, Storm H, Wallin G, Evaluation of the skin conductance method by using microneurographi. [abstract] Chicago: ISAP; 2006.
110. Prechtl HFR. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res*. 1974;76: 185-212
111. Gladman G, Chiswick ML. Skin conductance and arousal in the newborn infant. *Arch Dis Child* 1990;65:1063 – 1066.
112. Macefield VG, Wallin BG. The change in behavior of single sympathetic outflow in normotensive human sweat glands. *J Auton Nerv Syst* 1996;14:277 – 286.
113. Lindberg L, Wallin G. Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance response. *Psychophys*. 1981; 18 (3): 268 – 270.

114. Kim EJ, Buschmann MBT. Reliability and validity of the Faces Pain Scale with older adults. *Intern Jour of Nurs Stud.* 2006;43: 477 – 456.
115. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. The Effect of handling and immobilization on the response to acute pain in newborn infants. *Pediatrics* 1998;102:1383 -1389
116. Macko J. Procedurální bolest novorozence – možnosti prevence a tišení Čes.-slov. *pediatrie.* 2010;65(10):584-591
117. Harrison D, Boyce S, Loughnan P, Dargaville P, Storm H, Johnston L. Neonatal pain. *Early Hum Develop* 2008;82:603-608
118. Hellerud BC, Storm H. Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Hum Develop* 2006;70:35- 46
119. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, Beyene J, Breau L, Camfield C. et al. Procedural pain in newborns at risk for neurological impairment. *Pain* 2003;105:27-35
120. Jonhston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A: Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate* 1999;75,160-166
121. Stevens B, Jonhson C, Franck L, Petryshen P, Jack A, Foster R. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs Res* 1999: 98,35-43
122. Bucher HU, Moser T, Von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G.: Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: Placebo Controlled randomized and masked study. *Pediatr Res* 1995;38,332-335
123. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, Veilleux A, Pelausa E, Cake H, Stone S, Sherrard A, Boyer K. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks postconceptional age. *Pediatrics* 2002: 110, 523-528

124. Spangler R, Wittkowski KM, Goddard NL. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain *Brain Res Mol Brain Res* 2004;124:134-42
125. Blass EM, Ciaramitaro V. A new look to some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect and action. *Soc Res Child Dev.* 1994;59:1-81
126. Brase DA, Han YH, Dewey WL. Effects of glucose and diabetes on binding of naloxone and dihydromorphine to opiate receptors in mouse brain. *Diabetes* 1987;36:1173-7
127. Xing Y, Sonner J, Laster MJ et al. Insulin decreases isoflurane minimum alveolar anesthetic concentrations in rats independently of an effect on the spinal cord. *Anesth analg* 2004;98:1712-7
128. Haouari N, Wood C, Levene M. The analgesic effect of sucrose in full term infants: A randomized controlled trial *BMJ* 1995;85:854-8
129. Prechtl HFR. *The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant.* 2d ed. Clinics in Developmental Medicine. No. 63. London:Lippincott 1977 ASIN: B007F696SO

Příloha č.1**INFORMOVANÝ SOUHLAS PRO RODIČE DĚTÍ**

**Novorozenecké oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati a.s., Havlíčkovo nábřeží 600,
76201 Zlín**

Milá maminko,

v průběhu hospitalizace na našem oddělení používá personál novorozeneckého oddělení před každým potenciálně bolestivým výkonem u dětí cukerný roztok (obvykle 25% ní roztok sacharózy), který spolehlivě působí analgeticky (protibolestivě). Nicméně dítě neumí objektivně a spolehlivě vyjádřit intenzitu bolesti a zkoušena je řada způsobů, jak bezpečně a s vysokou mírou spolehlivosti objektivizovat bolest u novorozenců a malých dětí.

Novorozenecké oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati má nyní k dispozici přístroj, který který umožňuje monitorovat intenzitu bolestivého stimulu pomocí změn elektrické vodivosti kůže, která je vyvolána změnami v aktivitě potních žláz. Ty jsou aktivovány právě bolestivým podnětem. Tato metoda se ve světě používá několik let a jeví se jako vysoce přesná a spolehlivá.

Ačkoli se snažíme bolestivé podněty a stimuly minimalizovat a používat prostředky, které bolest zmírňují, některým bolestivým vyšetřením se bohužel nedá zabránit. Jedním z nich je odběr krve z patičky na povinné vyšetření (screening) tzv. metabolických vad.

Vyšetření kožní vodivosti a jeho změn je zcela nebolestivé a netraumatizující, nemá žádné vedlejší účinky, spočívá v přilepení 3 kožních elektrod a sledování elektrické kožní vodivosti na monitoru, a to jak před odběrem krve, tak v jeho průběhu a po něm.

K tomu, abychom mohli tuto metodu a její spolehlivost dostatečně přesně zhodnotit, je nutno vyšetřit co největší počet dětí, neboť jen tak je možno získat dostatek informací ke statistickému hodnocení. **Vyšetření je anonymní.**

Pokud nemáte zásadních námitek proti tomu, aby i Vašemu dítěti byla vyšetřena v průběhu odběru krve z patičky kožní vodivost, prosím připojte svůj podpis pod tuto informaci.

V případě jakýchkoli dotazů je Vám k dispozici primář oddělení MUDr. J. Macko či kterýkoli z lékařů novorozeneckého oddělení.

Použití této metody bylo schváleno Etickou komisí Krajské nemocnice T. Bati a.s. ve Zlíně

Děkuji

prim. MUDr. J. Macko

Datum

zákonný zástupce

Pozn.: informovaný souhlas pro rodiče dětí byl identický pro obě části praktického výzkumu

